



LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE.



LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

VON

DR. W. KÜHNE.



MIT 40 HOLZSCHNITTEN UND EINEM VOLLSTÄNDIGEN REGISTER.

LEIPZIG,
VERLAG VON WILHELM ENGELMANN.
1868.

DEN HERREN

C. LUDWIG

UND

R. VIRCHOW

IN DANKBARKEIT UND VEREHRUNG

GEWIDMET

VON

DEM VERFASSER.

Inhalt.

Verdauung.

Chemie der thierischen Flüssigkeiten.

Chemie der Gewebe.

Chemie der Drüsen.

Chemie der thierischen Ausscheidungen.

Verdauung.

Die Nahrungsmittel bestehen aus in Wasser löslichen und aus unlöslichen Bestandtheilen; ein Theil der ersteren ist häufig schon im Wasser der Nahrung aufgelöst. Kein Bestandtheil der Nahrung kann für den Thierkörper verwerthbar werden, ohne voraufgehende Lösung, und nur bei den in Wasser löslichen kann diese durch den Wassergehalt der Verdauungssäfte erreicht werden. Der ganze übrige Rest bedarf entweder saurer oder alkalischer Lösungssäfte, oder solcher, welche zuvor eine chemische Umwandlung bewirken: unlösliche Körper in lösliche überführen. Dies wird erreicht durch die in den Verdauungscanal sich ergiessenden Secrete der verschiedensten Drüsen, welche nach einander auf die Nahrung einwirken. Ein anderer für die Verdauung wichtiger Umstand ist die mechanische Zerkleinerung der Speisen durch die Zähne, und die Bewegung der einzelnen Nahrungsportionen in dem mit contractilen Geweben ausgestatteten Verdauungsrohre.

Die Mundverdauung.

Der Speichel.

Schon im ersten Abschnitte des langen Weges, den die Nahrung zu ihrer völligen Ausnutzung zurückzulegen hat, im Munde, erleidet sie chemische Veränderungen durch die hier zufliessenden Absonderungen. Wir benennen dieselben mit einem gemeinsamen Namen, da Speichel im weiteren Sinne nur die vereinigten Flüssigkeiten der Mundhöhle bedeutet. Die ganze Mundschleimhaut ist ausgekleidet von einem sich fortwährend abstossenden Plattenepithel, einer grossen Anzahl verschiedenartiger kleiner Drüsen mit Ausführungsgängen und hängt endlich durch besondere Röhren, die Speichelgänge, mit mehreren grossen benachbarten Organen, im engeren Sinne als Speicheldrüsen bezeichnet, zusammen. Obgleich die in den Mund gelangende Nahrung nie mit den Secreten einer dieser Drüsen allein in Berührung gerathen wird, und bei der Verdauung überhaupt immer die Secrete verschiedener Drüsen gleichzeitig thätig sind, im Munde also das, was

man als gemischten Speichel bezeichnet, so erfordert doch jede Drüse ihre Betrachtung im Einzelnen. Erst wenn wir die Secretionsbedingungen jeder einzelnen Drüse, die chemischen Bestandtheile ihres Secrets, und die Wirkung jedes einzelnen derselben auf den Verdauungsprocess kennen, kann die Untersuchung der Wirkungen gemischter Secrete beginnen.

1. Der Submaxillarspeichel.

Dieser Speichel wird von der Submaxillardrüse abgesondert und durch den Whartonschen Gang in die Mundhöhle ergossen. Aus seiner Mündung fliesst aber gewöhnlich noch ein anderes Secret mit aus, das der Sublingualdrüse. Um reinen Submaxillarspeichel zu bekommen, müssen deshalb Cantülen in den Gang gelegt werden, was bei Thieren ausführbar ist. Man kann allerdings beim Menschen Cantülen durch die Mündung einführen, allein es ist nicht immer möglich zu entscheiden, ob dieselben in den Wharton'schen Gang oder in den seitlich einmündenden Ductus Bartholinianus vordringen. Will man auf die Trennung dieser beiden Speichel verzichten, und sie nur im Gegensatze zum Secrete der Parotis oder zu anderen Flüssigkeiten der Mundhöhle untersuchen, so genügt dieses Verfahren allerdings, und kann selbst durch ein noch einfacheres ersetzt werden, da man beim Umschlagen der Zungenspitze gegen den Gaumen nicht selten etwas dieses Speichels im Strahle oder in fliegenden Tropfen aus den beiden Mündungen der Gänge heraustreten lassen kann.

An einer beim Hunde in den Gang gelegten Cantüle beobachtet man Folgendes. Gleich nach dem Einschieben werden in der Regel einige CCm. eines sehr trüben weisslichen Speichels entleert, bald darauf aber fliesst ohne äussere Veranlassung kein Tropfen mehr ab. Zeigt man dem hungernden Thiere sein Futter, so fliessen wieder einige Tropfen ab. Auch diese Secretion ist immer nur unbedeutend und erlischt bald. Eine sehr beträchtliche Speichelmenge erhält man, wenn man die Mundhöhle mechanisch reizt, durch Kitzeln mit einer Federfahne, oder wenn man sie chemisch reizt durch Aether, durch Alkohol, saure und alkalische Flüssigkeiten, oder durch scharfe Gewürze, besonders rothen Pfeffer. Die hierauf erfolgende Absonderung beginnt merklich später, als der Anfang des Reizes und ebenso merklich später, als die Bewegungen des Thieres Geschmacksempfindungen anzeigen. Sie überdauert andrerseits den Reiz merklich, und ist ganz unabhängig von den sie anfangs begleitenden Kaubewegungen. Die Absonderung ist ferner nicht bei allen Reizen dieselbe, alkalische Flüssigkeiten und scharfe Gewürze rufen eine sehr zähflüssige, weisslich trübe Absonderung, saure Flüssigkeiten eine ganz klare und weniger zähe hervor. Diese Absonderungen werden vermittelt durch Erregungen der empfindenden Nerven der Mundhöhle, sie

bleiben, wenn nur die Zunge gereizt wurde, aus, nach Durchschneidung des Nervus lingualis. Nach *Ludwig's* Entdeckung steht die Secretion der Submaxillardrüse unter dem Einflusse der Nerven: werden die Drüsennerven durchschnitten, so steht die Secretion nach jeglicher Reizung still, werden dagegen die peripherischen Enden der durchschnittenen Drüsennerven mit elektrischen Schlägen gereizt, so sondert die Drüse ab. Die Submaxillardrüse besitzt drei verschiedene Absonderungsnerven. Der erste ist ein Ast des N. facialis, gemischt mit einer sehr kleinen Zahl von Fasern aus dem Trigeminus, der den N. lingualis eine Strecke weit begleitet und später neben dem Ausführungsgange nach der Drüse hin abbiegt; er ist eine Fortsetzung der Chorda tympani. Der zweite absondernde Nerv besteht aus Zweigen des N. sympathicus und tritt mit der Arterie in die Drüse ein; der dritte Absonderungsnerv entspringt aus dem Ganglion submaxillare, verläuft mit der Chorda tympani zur Drüse, und kann vom Lingualis oder der Zunge her erregt werden, selbst nach Zerstörung des Facialis und des Trigeminus. Diese drei Absonderungsnerven können künstlich, durch elektrische, mechanische oder chemische Reizungen erregt werden, und bewirken dann Absonderungen der Drüse. Unter gewöhnlichen natürlichen Verhältnissen werden sie wahrscheinlich nur reflectorisch von den Gefühls- und Geschmacksnerven der Mundhöhle aus erregt.

Analysen des Submaxillarspeichels ergeben unter einander so grosse Differenzen, dass sie nur erklärlich sind mit der Annahme sehr verschieden beschaffener Secrete aus ein und derselben Drüse. Dies ist auch in der That der Fall: durch Reizung der Chorda wird ein klarer, mässig zähflüssiger, durch Reizung des Sympathicus ein weisslich, opaker äusserst zähflüssiger Speichel erhalten. Möglicherweise existiren für die Drüse ausser diesen beiden noch andere charakteristische Secrete. Wird der Lingualis oberhalb der Abgangsstelle der Chorda tympani, und gleichzeitig auch der Drüsensympathicus durchschnitten, so rufen gewisse Reizungen auf der Zunge, z. B. Erregen der Zungenspitze mit Inductionsschlägen oder Reizung derselben durch rasches Uebergiessen mit Aether, immer noch Absonderungen hervor, die aber nicht eintreten, wenn statt dieser Reize andere, besonders solche verwendet werden, die Geschmacksempfindungen bewirken. Die hier erfolgende Salivation hört natürlich augenblicklich auf, wenn der Lingualis zwischen der Zungo und dem Ganglion submaxillare durchschnitten wird; es genügt selbst nur die Verbindungsfäden zwischen dem Ganglion und der Chorda zu trennen. Wie leicht ersichtlich kann die Erregung von der Zunge bis zur Drüse keinen anderen Weg nehmen als durch den Lingualis zum Ganglion und von diesem in die Chorda. Das interessante Factum ist der erste und einzige bekannte Reflexvorgang ohne Betheiligung nervöser Organe der Cerebrospinalaxe. Der hierbei secernirte Speichel ist noch nicht gesondert untersucht.

Ausser den genannten drei scharf von einander zu trennenden Salivationsbedingungen ist noch eine vierte bekannt. Sie erzeugt den paralytischen sehr dünnflüssigen Speichel. Derselbe kann durch mehrere Methoden gewonnen werden, nämlich sogleich nach Durchschneidung der Verbindungsfasern zwischen dem Ganglion und dem Lingualis, und längere Zeit nach Durchschneidung sämmtlicher Speichelnerven. Im ersteren Falle dauert die Secretion mehrere Tage an, während welcher ungeheure Mengen eines sehr wenig concentrirten Speichels abfliessen, und hört erst auf, wenn die Nerven bis an die Peripherie degenerirt sind. Im Beginn dieser Salivation lässt sich jedoch eine plötzliche Hemmung erreichen, wenn man die feinen Fasern zwischen dem Ganglion und der Chorda auch noch durchschneidet. Man hat es hier ohne Zweifel mit einem Phänomen sehr gemischter Natur zu thun, indem nämlich anfangs offenbar das vom Lingualis losgelöste Ganglion den Heerd der Erregung bildet, später aber der wahre paralytische Speichel nachfolgt, weil die Nervenfasern zu degeneriren beginnen und etwas Aehnliches eintritt, was nach Durchschneidung sämmtlicher Speichelnerven geschieht. Auch durch Vergiftung der Thiere mit Curare, oder durch Einspritzung einer sehr kleinen nur für die Drüse ausreichenden Giftmenge in ihre Arterie erhält man eine langdauernde paralytische Absonderung.

Die chemische Untersuchung kann in dreifacher Weise an das Studium der Secretionen herantreten; das erste Object für sie ist die am meisten in die Augen fallende Absonderung nach aussen, das eigentliche Secret, das zweite, eine Secretion, welche man die innere nennen könnte, nämlich die neuen Zumischungen, welche das Blut bei seinem Durchgange durch die Drüse erwirbt, und das dritte ist die Drüse selbst, im Zustande vor und nach der Secretion. An das zweite Object muss sich zugleich ein Studium der Veränderungen des Blutes beim Durchgange durch die Drüse anschliessen, ein Vergleich des Blutes der Drüsenarterie und der Vene, im thätigen und im ruhenden Zustande der Drüse. Gerade über die Submaxillardrüse besitzen wir in dieser Beziehung ausgedehntere Erfahrungen. Bei der Absonderung des Chordaspeichels pflegt gewöhnlich viel mehr Blut die Drüse zu durchströmen, als in der Ruhe, dabei steigt der Druck in der Vene beträchtlich, so sehr, dass dieselbe spritzen kann, wie eine Arterie, und das ausfliessende Venenblut besitzt eine hellere, fast arterielle Farbe. Umgekehrt erleidet der Blutlauf eine sehr beträchtliche Verlangsamung bei Reizungen des Sympathicus und das ausfliessende Blut hat womöglich eine noch dunklere, noch charakteristischer venöse Farbe, als in der Ruhe. Das hellroth ausfliessende venöse Drüsenblut ist zugleich sauerstoffreicher und kohlensäureärmer als das während der Ruhe abfliessende. Uebrigens entsprechen die Veränderungen im Blutgefässsysteme nicht genau denen des secretorischen Apparats, da die grösste Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus der Vene und der grösste Druck, nicht ganz mit der Secretion zusammenfallen.

Auf eine Minimalreizung der Chorda erfolgt besonders nach vorangegangener Sympathicusdurchschneidung schon die Veränderung an der Venenmündung, ohne dass Speichel aus dem Gange hervortritt. Erst wenn die Reizung nicht unerheblich erhöht wird durch Anwendung immer kräftigerer Inductionsschläge, beginnt diese Thätigkeit des Drüsengewebes, und bei erreichtem Maximum des Speichelflusses sinkt der des Blutes sehr bemerkbar. Im Stadium des geschwindesten Laufes des Drüsenblutes findet deshalb vielleicht nur ein Vorbereitungsprocess zur Secretion, nicht diese selbst statt.

Zwei der Secretionsnerven, der Sympathicus und die Chorda sind von einem unzweifelhaften Einflusse aufeinander. Das ist nicht so zu verstehen, dass der Sympathicus ein Hemmungsnerv sei für die Chorda, wie Einige gewollt haben, sondern so, dass beide Nerven gegen einander als Hemmungsnerven zu betrachten sind. Versuche über diesen Gegenstand müssen ohne Beihülfe von Manometern, wenigstens an den Speichelgängen angestellt werden, da der zähflüssige Sympathicusspeichel längere Canülen immer verstopft. Wird zuerst die Chorda tympani mit schwachen Inductionsschlägen gereizt, und zwar mit so schwachen, durch Probiren zu suchenden, dass gerade die erste Reaction der Drüse mit einigen Tropfen Speichel sich ankündigt, dann dasselbe Verfahren für den Sympathicus befolgt, so liefert die Drüse keinen Tropfen Secret, wenn beide Nerven gleichzeitig denselben Reizen von neuem ausgesetzt werden. Man muss entweder den Reiz von dem einen Nerven entfernen oder ihn an einem beträchtlich erhöhen, um die eine oder die andere specifische Secretion zu erhalten. Für diese besonders merkwürdigen Verhältnisse verdienen die Ganglien, welche am Hilus der Drüse und auch in ihrer Substanz vorkommen, vorzugsweise Beachtung.

In einem anderen als dem gebräuchlichen Sinne ist aber dennoch der Sympathicus auch als ein Hemmungsnerv der Drüse zu betrachten, da er sehr leicht ihre Degeneration herbeizuführen im Stande ist. Wird dieser Nerv durchschnitten und andauernd gereizt, jedoch so, dass endlich Nerv und Drüse ermüden, indem immer neue Reizungen einwirken, nachdem man dem Nerven von Zeit zu Zeit einige Ruhe gegönnt, so nimmt die Secretion des zähflüssigen Speichels allmählich ab und steht endlich ganz still. Hierbei erleidet die Drüse selbst eine Veränderung, sie wird in einen gallertigen gequollenen Klumpen verwandelt, und büsst dabei rasch die Fähigkeit ein auf Reizungen der Chorda zu reagiren. Einige Tage später unterliegt sie einer fettigen Degeneration.

Die Absonderung der Drüse ist dem Blutkreislaufe gegenüber, wie schon aus dem vorhin Bemerkten erhellt, ziemlich unabhängig, so dass sie selbst nach Aufhebung aller Bluteirculation noch vor sich gehen kann, an einem abgeschnittenen Kopfe oder nach dem Zuklemmen der Drüsenarterie. Nur mit der hieraus hervorgehenden Selbstthätigkeit der secretorischen Elemente,

der Drüsenzellen, wird es begreiflich, dass der Secretionsdruck den Blutdruck um ein Erhebliches übersteigen kann. In der That lässt sich für den Secretionsdruck der Submaxillardrüse kaum ein Maximum angeben, denn, wenn auch ein in den Gang eingesetztes Manometer bei Reizungen von hinlänglicher Dauer höher und höher und endlich bis zu einer constant bleibenden Höhe steigt, so giebt diese doch nur den Druck an, unter welchem die Häute der Gänge und die Drüsensubstanz selbst permeabel für Speichel werden, da sich diese mit Tröpfchen von durchfiltrirendem Speichel bedecken. Zu dieser Zeit steht jedoch das Speichelmanometer constant höher, als ein in die Carotis desselben Thieres eingesetztes. Für die Selbständigkeit der Drüsenzellen am Secretionsacte sprechen ferner alle Eigenthümlichkeiten in der Secretion, wenn diesen Elementen zeitweise das Ernährungsmaterial, das Blut, entzogen wird. Frühere Anschauungen sahen in den Secretionen kaum mehr als Durchschwitzungen aus dem Blute; allein die unbehinderte Zufuhr des letzteren genügt keineswegs, die Drüsen gleich wieder secretionsfähig zu machen, selbst wenn alle übrigen Bedingungen erfüllt sind, falls nicht die Drüsensubstanz selbst sich in vollster Ernährung befindet. Sobald die Drüse durch Zuklemmen ihrer Arterie eine Zeit lang (15 Min.) dem Blutstrome entzogen wurde, tritt eine Veränderung ein, die erst nach längerer Dauer des wieder hereingelassenen Blutstroms sich ausgleicht. Gleich nach der Wiederkehr des Blutes reagirt die Drüse noch auf keinerlei Reiz, sie wird erst später wieder secretionsfähig, und verhält sich in diesem Puncte nicht unähnlich einem ermüdeten oder der Starre nahe gebrachten Muskel, der auch erst unter längerem Zufluss des Ernährungsmaterials wieder leistungsfähig wird. Ein anderes Moment für die Selbstthätigkeit der Drüse liefert die nachweisbare Wärmebildung in der Speicheldrüse. Das Secret ist durchschnittlich um 1° C. wärmer als das der Drüse zufliessende Blut.

A. Der Chordaspeichel. Dieser Speichel enthält nur dann Epithel, wenn durch Canülen Zellen aus dem Ausführungsgange abgeschabt wurden. Aus diesem Grunde sehen die ersten Tropfen so gewonnenen Speichels trübe aus. Nach einmal erfolgter Entfernung dieser Elemente ist der Speichel klar und enthält keinerlei morphotische Bestandtheile. Seine Reaction ist stets alkalisch, denn nur die ersten Tropfen können nach langer Ruhe der Drüse ausnahmsweise sauer reagiren, was immer von Veränderungen der letzten nicht ausgeflossenen Tropfen einer vorangegangenen Secretion, wahrscheinlich unter dem Einflusse zu Grunde gehender Epithelzellen geschieht. Die alkalische Reaction ist so beträchtlich, dass sich ein Tropfen auf rothes Lackmuspapier fallen gelassen, sogleich mit einem intensiv blauen, breiten Ringe umgiebt. Der Speichel lässt sich leicht im dünnen Strahle giessen und ist nur wenig fadenziehend, immerhin aber genug, um beim Einblasen von Luft einen nur

langsam zusammensinkenden Schaum zu bilden. Der durch Reizung der Chorda vom Hunde erhaltene Speichel, den man zur Zeit, als der Ursprung der meisten Fasern des Secretionsnerven vom Facialis noch nicht zweifellos erkannt war, auch Trigeminusspeichel genannt hat, zeigt ein von 1,0039—1,0056 schwankendes specifisches Gewicht mit 1,2—1,4 pCt. festem Rückstand (*Eckhard*). Submaxillarspeichel, den *Bidder* und *C. Schmidt* vorzugsweise durch Reizung der Zunge mit Säuren vom Hunde gewannen, der also vermuthlich Chordaspeichel war, enthielt in 1000 Th.

Wasser	996,04
Festen Rückstand	3,96
Dieser bestand aus organischen Bestandtheilen	1,51
Unorganischen Bestandtheilen (Asche)	2,45

Durch chemische Reactionen kann in diesem Speichel zunächst nachgewiesen werden ein Gehalt an Eiweiss und an Mucin. Ein Theil des Eiweisses ist darin enthalten, als Globulin, denn es kann nach dem Verdünnen mit viel Wasser durch Kohlensäure in Form einer sehr feinen Trübung niedergeschlagen werden, die beim Schütteln mit Luft wieder verschwindet. Ein zweiter Antheil des Eiweisses fällt erst aus der mit CO_2 gefällten Lösung beim Erwärmen mit Essigsäure oder auf Zusatz von viel Salpetersäure. Dieses ist coagulabeles in den Salzen des Speichels gelöstes Eiweiss. Da der Speichel seines geringen Gehaltes an festen Bestandtheilen halber, nur sehr wenig Eiweiss enthalten kann, so sind diese Reactionen nur bei besonderer Sorgfalt wahrnehmbar. Am leichtesten überzeugt man sich von der Gegenwart des Eiweisses im Chordaspeichel durch Zusatz von Salpetersäure; die hier entstehende Opalescenz schwindet beim Kochen unter Bildung einer gelben Lösung, welche beim Alkalisiren mit Ammoniak in Orange übergeht. (Xanthoproteïnreaction). Das Eiweiss wird auch als ein weisser Niederschlag erhalten, durch vorsichtigen Zusatz von verdünntem Eisenchlorid. Beim Versetzen des Speichels mit überschüssiger Essigsäure tritt keine eigentliche Trübung ein, aber man bemerkt leicht, dass er etwas zähflüssiger wird. Rührt man in dieser Masse tüchtig mit einem Glasstabe, so wird das Gemisch wieder dünnflüssiger, während sich der Stab mit einer feinfasrigen schwach grau gefärbten Flocke bedeckt. Dieselbe ist in Alkalien leicht löslich, ebenso in Salzsäure und Salpetersäure, unlöslich in concentrirter Essigsäure, und besteht aus Mucin, das in keinem Submaxillarspeichel ganz fehlt. Ohne Zweifel verdankt derselbe dieser Substanz seine schwach fadenziehende Beschaffenheit, und die Fähigkeit Luftblasen lange eingeschlossen zu erhalten. Die mineralischen Bestandtheile dieses Speichels bestehen aus den Chloriden der Alkalien und Verbindungen von Kalk und Magnesia mit Phosphorsäure. Ein Theil der Basen muss jedoch im Speichel entweder an die organischen Bestandtheile oder an Kohlensäure gebunden sein. Die Anwesenheit der Kohlensäure wird dargethan, wenn man frisch secernirten Speichel

unter einem Deckglase vorsichtig mit überschüssiger Essigsäure versetzt. Man sieht dann eine schwache aber deutliche Entwicklung von Gasblasen auftreten. Da der Speichel beim Einleiten von Kohlensäure einen meist aus organischen Substanzen bestehenden amorphen Niederschlag giebt, andrerseits aber beim Stehen des Speichels in kohlensäurefreier Luft (über Kali), sich bald ein aus kohlensaurem Kalk bestehendes Häutchen darauf bildet, so hat man angenommen, dass er ursprünglich den löslichen doppeltkohlensauren Kalk enthalte, der durch Verlust von Kohlensäure Anlass zur Abscheidung des einfachen Kalkcarbonats gebe. Immer scheiden sich jedoch beim Stehen des Speichels auch noch feine aus organischer (Eiweiss-) Substanz bestehende Körnchen neben den dünnen Platten und Krystallen des Kalkcarbonats aus, und es ist deshalb sehr wohl ein anderer Grund für diese Ausscheidungen denkbar. Die Frage hat wegen der nicht seltenen Ablagerungen von kohlensaurem Kalk in den Speichelgängen, der sogen. Speichelsteine ein weiter reichendes Interesse. Sicher ist, dass der Speichel in kohlensäurefreier Luft so gut wie in kohlensäurehaltiger diese Häute von Kalkcarbonat absetzt.

Eine Einwirkung des Chordaspeichels auf irgend ein Nahrungsmittel ist nicht bekannt, wenn man von der Löslichkeit eines Theiles derselben in Wasser und in schwach alkalischen Flüssigkeiten absieht.

Die Menge des abgesonderten Speichels ist durchaus abhängig von der Reizung der Chorda. Bestimmungen der Speichelmengen bei Thieren oder beim Menschen haben deshalb nur dann irgendwelchen Werth, wenn angegeben werden kann, wie die empfindenden Nerven zur Zeit der Versuchsdauer erregt wurden, welche chemische Beschaffenheit die Nahrung hatte, und wie weit bei Kaubewegungen der Secretionsnerv reflectorisch erregt werden konnte. Bestimmungen dieser Art sind vor der Hand unmöglich und es hat deshalb für jetzt mehr Werth zu wissen, wie sich der Speichel verhalte bei künstlicher Reizung des Nerven. Man kann auf diesem Wege leicht von einem Hunde den Chordaspeichel pfundweise gewinnen, nur ist darauf zu achten, dass der Nerv nicht constant, sondern mit häufiger Unterbrechung, nach Pausen der Ruhe und Erholung gereizt werde. Bis zu einer noch nicht näher bestimmten Menge vermag die Drüse stets gleich zusammengesetzten Speichel zu liefern, ja, keine Veränderung des Blutes, z. B. bei sehr reichlichem Getränk, oder bei directer Injection von reinem Wasser oder Salzlösungen in die Venen, hat irgend einen Einfluss auf die Concentration des Speichels. Nur nach längerer Absonderung vermindert sich ganz unabhängig wieder von der Blutbeschaffenheit die Menge der festen Bestandtheile, so dass besonders die der organischen, verbrennlichen Substanzen selbst um die Hälfte sinken kann. Erst nach längerer Ruhe der Drüse erreicht hierauf der Speichel seine ursprüngliche Concentration wieder.

Beispiele hierfür finden sich in den vielen bekannten Resultaten der



Speichelanalysen. *Bidder* und *Schmidt* fanden z. B. einmal in 1000 Th. Submaxillarspeichel, als die Secretionsmenge auf die Zeit bezogen unbedeutendwar,

Wasser	991,45.
Rückstand	8,55.
Organ. Materie	2,89.
KaCl. NaCl.	4,50.
Kohlens. Kalk, Phosphors. Kalk, „ Magnesia	1,16.

Wenn auch die Blutbeschaffenheit ohne Einfluss auf die Concentration des Speichels ist, so gilt diess doch nicht für die qualitative Zusammensetzung. Künstlich dem Blute beigemischte Salze können z. B. in den Speichel übergehen und dort einen Antheil der natürlich darin vorkommenden Substanzen vertreten, indem eine Substitution stattfindet. Dieser Vorgang scheint nach einigen wenigen bereits vorliegenden Thatsachen mit dem Gesetze der Isomorphie zusammenzuhängen, da man bisher nur solche Substanzen in den Speichel hat übergehen sehen, welche mit den Chloriden des Secretes isomorph sind. Iod und Bromkalium oder Natrium, werden innerlich genommen nach ihrem Uebergang in das Blut vorzugsweise durch den Speichel, jedenfalls durch diesen geschwinder als durch irgend ein anderes Secret wieder ausgeschieden.

Nach dem Eintritt dieser Substanzen in den Speichel ist keine Veränderung in der Concentration desselben bemerkbar, namentlich bleibt der Salzgehalt ganz unverändert. Entsprechend dem Uebergange des Broms oder des Iods fehlt in solchem Speichel eine entsprechende Menge Chlor. Diese wahre Substitution geschieht allem Anscheine nach in äquivalenten Mengen. Andere als die genannten Salze hat man bisher noch nicht im Speichel wiedergefunden. So hat man das leicht wiederzufindende milchsaure Eisenoxyd, oder gelbes Blutlaugensalz nach der Injection in das Blut vergeblich im Speichel wieder gesucht. Auf einem sehr einfachen Wege lässt sich zugleich zeigen, dass diese Substanzen nicht von der Drüse s e l b s t resorbirt und umgekehrt in das Blut übergeführt werden können. Die letztgenannten Salze gehen beide leicht aus dem Blute in den Harn über; die Untersuchung des Harns wird folglich lehren, ob sie im Blute enthalten waren, nachdem sie durch den Speichelgang in die Drüse eingespritzt worden. Das ist nicht der Fall. Umgekehrt sieht man nach Einspritzungen von Iod oder Bromkalium in einen Speichelgang, beide Salze sehr bald mit dem Speichel aus dem Gange der anderen Seite heraustreten. Obwohl die letzteren Substanzen auch in den Urin übergehen, so geschieht diess jedoch immer merklich später als

durch den Speichel. Hieraus ergiebt sich sehr einfach der Grund, weshalb selbst eine geringe Menge Iod so ausserordentlich lange im Körper verweilen kann. Zunächst mit dem Speichel ausgeschieden tritt es aus diesem nach der Resection wieder in den Blutstrom zurück, während seine Fortschaffung allein auf die um Vieles langsamer erfolgende Absonderung durch die Nieren angewiesen bleibt.

B. Der Sympathicusspeichel. Auch dieser Speichel ist im reinen Zustande bisher nur vom Hunde untersucht worden. Es ist zweifelhaft, ob man denselben überhaupt je von der Reinheit des Chordaspeichels in grösseren Mengen wird gewinnen können, da die Mengen des auf reflectorischem Wege durch Reizung der Mundschleimhaut mit Pfeffer oder Alkalien sehr gering sind, und weil andrerseits grössere Mengen nicht abgesondert werden, wenn man nicht den Sympathicus mit ziemlich kräftigen Inductionsschlägen reizt. Die Versuche den Speicheldrüsensympathicus durch chemische Reize, Chlornatrium oder Glycerin zu erregen, haben nie zu bemerkbarer Absonderung geführt. Dennoch tritt auch bei dieser Erregung die oben angeführte Verlangsamung des Blutstroms in den Venen der Drüse und die intensiv dunkelvenöse Färbung ihres Blutes ein. Bei der Anwendung solcher Inductionsschläge, die allein eine grössere Absonderung erreichen lassen, liegt die Gefahr nahe, durch Stromschleifen die Chorda mitzutreffen, oder vielleicht durch den Elektrotonus ein der paradoxen Zuckung analoges Reizungsphänomen an den Drüsennerven zu erzeugen. Im Hilus der Drüse liegen die beiden Secretionsnerven so nahe bei einander, dass dieser Verdacht kaum unterdrückt werden kann. Hierin sind vermuthlich die viel grösseren Schwankungen in der Concentration dieses Speichels begründet. Das spec. Gew. dieses Speichels beträgt nämlich 1,0075—1,0181, die Menge der festen Bestandtheile 1,57—2,8 pCt., immer aber beträchtlich mehr als die des Chordaspeichels.

Der Sympathicusspeichel ist immer weisslich, grau und trübe und enthält eine sehr bedeutende Menge eigenthümlicher unter dem Mikroskope erkennbarer morphotischer Bestandtheile. Dieselben erscheinen als sehr blasse Gallertklümpchen von sehr verschiedener Form und Grösse, und enthalten oft Vacuolen oder Blasen und einen im Inneren gelegenen deutlich erkennbaren besonderen Gallertklumpen. Wegen ihrer grossen Blässe ist es rathsam sie unter Zusatz einer verdünnten Lösung von Iod in Iodkalium zu betrachten, wodurch sie eine gelbe Färbung annehmen. Ein Theil dieser Klümpchen ist in Essigsäure löslich, ein anderer Theil nicht, der darin vielmehr zu feinen Flocken zusammenschrumpft. Auf Zusatz eines Gemisches von Essigsäure und einer Lösung von Ferrocyankalium schrumpft ein Theil einfach, während andere ein stark körniges Aussehen annehmen. Dieser Umstand macht es sehr wahrscheinlich, dass die Klümpchen theils aus Eiweiss, theils

aus Mucin, oder zum Theil aus Gemischen beider Körper bestehen. Man kann sich des Gedankens nicht erwehren, dass sie Umwandlungsproducte der Drüsenzellen selbst darstellen.

Nach den mikrochemischen Reactionen kann es nicht auffallen, dass die oben angeführten Eiweissreactionen beim Sympathicusspeichel ungleich deutlicher ausfallen, und dass ferner eine sehr erhebliche Menge von Mucin daraus durch Essigsäure ausfällt. Der Sympathicusspeichel ist in der Regel so zähflüssig, dass er aus einzelnen grösseren Klumpen zu bestehen scheint, ähnlich einer zerhackten Leimgallerte, es gelingt leicht, viele Fuss lange Fäden davon zu ziehen, und damit gefüllte enge Gefässe umzudrehen, ohne dass etwas ausfliesst. Nach dem Versetzen mit überschüssiger Essigsäure wird er zunächst noch fester, und erst durch Schlagen mit einem Glasstabe trennt er sich in eine nicht mehr fadenziehende Flüssigkeit und eine derbe Abscheidung von Schleim, die den Stab wie ein fester Pfropf umgieht. Das Verhalten dieser Masse ist ganz das des Mucins. Wie schon erwähnt verträgt die Submaxillardrüse die Sympathicusreizung nicht lange, da sie hierbei eine eingreifende Degeneration erfährt. Es ist schwer zu entscheiden, ob dieser Speichel einfach auf Kosten der beginnenden Degeneration, vielleicht einer Mucinmetamorphose in den secretorischen Elementen, den Drüsenzellen, entsteht, oder ob die Drüse degenerirt, weil der äusserst zähflüssige Speichel in den feinsten Verzweigungen der Drüsengänge stecken bleibt, und dieselbe Veränderung erzeugt, wie wenn der grössere Ausführungsgang dauernd verschlossen wird, oder, wie wenn man dem Abflusse des Speichels durch Injection von Oel in die feinsten Drüsengänge ein Hinderniss entgegensetzt. Die ungeheuren Mucinmassen des Speichels (dem Volum nach etwa $1/3$) machen die erstere Anschauung wahrscheinlicher, da dieselben nur geliefert werden können aus den Drüsenbestandtheilen selbst.

Der Sympathicusspeichel des Hundes besitzt eine stark alkalische Reaction und enthält dieselben Aschenbestandtheile wie der Chordaspeichel. Er besitzt die Fähigkeit Stärke in Zucker umzuwandeln, jedoch in einem so geringen Grade, dass erst nach einer Digestion von mehreren Stunden bei 35° C. die ersten Spuren von Zucker nachweisbar werden.

C. Der Paralytische Speichel auf die verschiedenste Art, nach Nervendurchschneidungen oder nach Vergiftungen mit Curare gewonnen, ist noch nicht näher untersucht, ebensowenig der durch Reflexe vom Ganglion submaxillare unabhängig von den grossen Nervencentren erzeugte.

Durch Einlegen von Canülen in den Ausführungsgang kann auch Menschlicher Submaxillarspeichel, aber wohl oft gemischt mit Sublingualspeichel, gewonnen werden. Auch dieser Speichel ist schleimig, etwas fadenziehend, enthält Mucin, und reagirt constant alkalisch, wenn nicht die ersten epithelhaltigen Tropfen untersucht werden, die nach dem Einführen

der Canüle ausfliessen, und dann sauer reagiren können. Auf den Reiz dieser Manipulation folgt auch beim Menschen zuerst eine schwache Absonderung, die bald stillsteht, und erst von neuem beginnt, wenn die Mundschleimhaut mit elektrischen Strömen, Säuren, Chinin, Honig, Alkalien oder Pfeffer gereizt wird. Bei Anwendung der beiden letzteren Reize bemerkt man bald die Absonderung eines sehr zähflüssigen nur äusserst schwer von der Zunge wieder zu entfernenden Speichels, der sehr viel Mucin und die für den Sympathicusspeichel charakteristischen morphotischen Bestandtheile, die eigenthümlichen Gallertklümpchen enthält. Der Speichel des Menschen zeigt ausserdem eine Reaction, die kein Thierspeichel besitzt: er wird mit Eisenchlorid versetzt, schön roth gefärbt durch Bildung von Eisenrhodanid. Ausserdem wandelt er sehr rasch Stärkekleister in Zucker um. Eckhard fand das spec. Gew. = 1,0025 bei 0,45 pCt. festen Bestandtheilen.

Höchst wahrscheinlich verhalten sich nicht allein der Submaxillarspeichel des Hundes und des Menschen untereinander verschieden, sondern diese Verschiedenheit erstreckt sich allem Anscheine nach auch auf die Secrete besonders der Fleischfresser, und der Omni- und Herbivoren. Wässrige Extracte der herausgeschnittenen frischen Drüsen verhalten sich in vielen Puncten den von ihnen gelieferten Secreten sehr ähnlich. Alle frischen Submaxillardrüsen liefern ein schleimiges, fadenziehendes, mucinhaltiges, alkalisches Extract, auch nach Austreibung des Blutes aus den Gefässen. Das des Hundes ist je nach vorangegangener Reizung der Chorda oder des Sympathicus ärmer oder reicher an Mucin, und zeigt immer nur sehr langsame Wirkung auf die Stärke, während die Extracte der menschlichen Drüse oder der vom Kaninchen oder Meerschweinchen bei der Digestion mit Stärke sehr rasch und energisch Zucker bilden.

Die chemischen Bestandtheile der Submaxillardrüse sind wenig untersucht. Ihre wässrigen Extracte enthalten ausser dem Mucin und dem Eiweiss constant Leucin.

Sehr bemerkenswerth ist die Veränderung, welche das Blut nach Reizung der Drüsennerven erleidet. Das während der Secretion des Chordaspeichels massenhaft hervorspritzende Venenblut enthält weniger Kohlensäure und mehr Sauerstoff als das während der Ruhe langsamer abfliessende. Nach Reizungen des Sympathicus enthält das noch spärlichere Drüsenvenenblut dagegen weniger Sauerstoff und mehr Kohlensäure als während der Ruhe.

2. Der Sublingualspeichel

ist bisher noch sehr wenig untersucht. Er soll zäher und fadenziehender als der Submaxillarspeichel sein, alkalisch reagiren, 9,98 pCt. feste Bestandtheile und unter diesen Rhodankalium enthalten.

3. Der Parotidenspeichel.

Das Secret der Parotis ist am leichtesten gesondert zu gewinnen. Da die Ohrspeicheldrüse bei den Fleischfressern verhältnissmässig klein, bei Pflanzenfressern sehr gross ist, so legt man künstliche Speichelfisteln zweckmässig beim Hammel oder beim Pferd an. Bei dem Letzteren ist der Verlauf des Ausführungsganges des Ductus Stenonianus etwas abweichend von der Lage, die man sich nach Analogie der Lage des Ganges beim Menschen vorstellt. Er geht in einem Bogen von der Drüse zur Mundhöhle und zwar so, dass der letzte Abschnitt, in welchen man die Canüle einzuführen pflegt, die Längsaxe des Unterkieferbogens im rechten Winkel kreuzt. Vom Menschen kann der Parotidenspeichel gewonnen werden, wenn man entweder eine feine Canüle von der Mündung des Ganges auf der Papille nach dem Anspannen der Backenhaut einschiebt (*Eckhardt. Ordenstein*), oder indem man eine Spritze mit rechtwinklig gebogener nach vorn trichterförmiger weiterter Canüle gegen die Papille drückt, und das Secret durch langsames Zurückziehen des Spritzenstempels sammelt (*Bernard*). Das erstere Verfahren ist jedoch vozuziehen.

Bedingungen der Absonderung. Die Parotis liefert nur Speichel, durch reflectorische Reizung des Secretionsnerven von den Empfindungsnerven der Mundhöhle aus, durch physische Vorstellungen, und durch Reizung des Nerven selbst. Kitzeln der Zunge oder des weichen Gaumens, Benetzen mit Essigsäure, Einführung von Aetherdampf in den Mund, oder Reizungen der Schleimhaut auch der Backen mit Inductionsschlägen, sind die wirksamsten Reize, während Alkalien oder Gewürze (Pfeffer) wenig, Honig garnicht auf die Absonderung der Parotis einzuwirken scheinen. Alle Reizungen der Mundhöhle sind ohne Wirkung, wenn den Thieren zuvor ein Ast des Nervus petrosus superficialis minor, der ebenfalls als eine Abzweigung der Chorda tympani zur Parotis geht, durchschnitten wurde. Reizung der Peripherie des durchschnittenen Nerven erzeugt dagegen Absonderung der Drüse (Bernard), ganz so wie die Reizung des letzten Chordaendes Absonderung der Submaxillaris hervorruft. Die Kaubewegungen, mit welchen der Ausfluss des Parotidenspeichels mehr zusammenfällt, als der irgend eines anderen Speichels scheinen nur ganz indirect von Einfluss auf den Erregungszustand der Drüse zu sein, nämlich entweder so, dass durch das Kauen mechanische Reizungen der Mundhöhle erfolgen, welche ihrerseits reflectorisch auf die Drüse wirken, oder so, dass die Erregungen des Drüsennerven mit denen der Muskelnerven, zusammenfallen. Das letztere würde die beim Kauen eintretende Salivation als eine Miterregung erscheinen lassen. In keinem Falle können die Lagen und Formveränderungen der Kaumuskeln bei der Contraction als Veranlassungen der Absonderung angesehen werden,

wie man früher annahm, da die eigentliche Secretion stets ein Act der Drüsenzelle ist, so selbstständig etwa, wie die Contraction ein Act der Muskelfaser ist, der durch die Reizung des motorischen Nerven ausgelöst wird. Besondere psychische Vorstellungen wirken gerade auf die Parotis sehr auffallend. So sieht man bei Pferden regelmässig, dass aus den Canülen beim Vorzeigen eines Heubündels sofort sehr beträchtliche Mengen Parotidenspeichel im Strahle hervortreten. Auch bei der Vorstellung angenehm schmeckender, besonders saurer Speisen, sieht man beim Menschen sehr hübsch das Auftreten des dünnflüssigen Parotidensecrets. Bis heute kennt man nur einen Nerven der Ohrspeicheldrüse und (abgesehen von pathologischen Erscheinungen) auch nur ein Secret derselben. Von keinem Theile des Sympathicus aus ist es bis jetzt gelungen, diese Secretion anzuregen.

Eigenschaften. Normaler Parotidenspeichel vom Menschen oder von Thieren reagirt constant alkalisch, wenn auch nicht so intensiv, wie der Submaxillarspeichel. Er ist immer dünnflüssig, gar nicht fadenziehend, zuweilen (besonders beim Pferde) äusserst schwach opalescirend, ohne dabei jemals morphotische Elemente zu enthalten. Saure Reaction und Beimengungen von Epithelzellen aus den Drüsengängen finden sich nur in den ersten Tropfen, die nach dem Einführen einer Canüle ausfliessen. Das Epithel wird dabei mechanisch losgelöst, und veranlasst wahrscheinlich durch innere Zersetzungen in den Zellen die saure Reaction. Schon die ersten folgenden, klaren Tropfen des Secretes sind aber gleich alkalisch.

Beim Kochen trübt sich der Speichel etwas; weil sich die Trübung durch Zusatz von wenig Salpetersäure unter schwacher Kohlensäureentwicklung aufheben lässt, darf man jedoch nicht annehmen, dass sie von kohlensaurem Kalke herrühre, denn sie erweist sich, auf einem Filter gesammelt, eiweisshaltig. In der Siedhitze wird ein Theil des im Parotidenspeichel enthaltenen Eiweisses als ein feines Coagulat ausgeschieden, das in verdünnter Salpetersäure löslich ist, während ein anderer Theil als Alkalialbuminat in dem durch das Sieden noch alkalischer gewordenen Speichel gelöst bleibt. Niederschlag und Filtrat geben deshalb auch die schon beim Chordaspeichel der Submaxillaris genannten Eiweissreactionen. Entsprechend der dünnflüssigen Beschaffenheit des Parotidenspeichels ist derselbe ganz frei von Mucin. Nur bei genauer Neutralisation mit Essigsäure entsteht ein im Ueberschusse löslicher Niederschlag von Globulin, das man auch durch Einleiten von Kohlensäure ausfällen kann. Concentrirte Essigsäure giebt keine Spur einer Mucinfällung. Parotidenspeichel von Thieren giebt mit verdünntem Eisenchlorid einen weissen eiweisshaltigen Niederschlag, der des Menschen in der Regel eine schwache, kaum gefärbte Trübung, während die Flüssigkeit die intensiv rothe Farbe verdünnter Eisenrhodanidlösungen annimmt. Dass diese Färbung von einer Schwefelcyanverbindung herrührt, schliesst man daraus, dass der Speichel mit Schwefelsäure destillirt,

ein Destillat gieht, welches neutralisirt und mit Eisenoxydlösungen versetzt ebenfalls blutrothe Farbe annimmt. Man hat gegen diese Reactionen eingewendet, dass sie auch von organischen Säuren, z. B. Essigsäure herrühren könnten, deren Alkaliverbindungen ebenfalls Eisenoxydlösungen dunkler roth färben. Allein die Farbe im Speichel verschwindet nicht, wenn man etwas Salzsäure zusetzt, und bleibt sogar beim Kochen bestehen, falls nicht zu viel Säure zugesetzt wurde; essigsaures Eisenoxyd verliert unter diesen Umständen bekanntlich sogleich die dunklere Färbung. Der Eintritt der Rhodanreaction im reinen Parotidenspeichel des Menschen beweist zugleich, dass dieselbe nicht herrührt von Substanzen aus schlecht gereinigten Mundhöhlen, aus zersetztem Speichel, oder aus cariösen Zähnen, wie Einige behauptet haben. Uebrigens ist das Vorkommen von Rhodankalium oder Rhodannatrium beim Menschen nicht ganz constant. Beim Stehen an der Luft bedeckt sich der Parotidenspeichel mit besonders schönen Häuten von kohlensaurem Kalk, theils in Form kleiner doppeltbrechender Kalkspathkrystalle, theils in amorphen Schollen und Körnchen. Da der Speichel frisch schon Kohlensäure enthält, nachweisbar durch die Gasentwicklung auf Zusatz erwärmter Säuren, so bedarf es auch hier zur Abscheidung dieser Krystalle keiner neuen Aufnahme von Kohlensäure. Ihr Entstehen auch in kohlensäurefreier Luft, beweist aber noch nicht, dass der Kalk in dem deutlich alkalisch reagirenden Speichel als saures Carbonat enthalten sei. Das specifische Gewicht des Parotidensecrets vom Menschen schwankt zwischen 1,0031—1,0043 die Menge der festen Bestandtheile von 0,571—0,616 pCt. Beim Hunde enthält es 4,7 pCt. feste Bestandtheile bei einem spec. Gew. von 1,004—1,007, während dasselbe Secret vom Pferde nur 0,708 pCt. feste Bestandtheile enthält. Nach Analysen des reinen Parotidenspeichels des Hundes von *Bidder* und *Schmidt* enthält derselbe:

Wasser . . .	995,3
Rückstand . .	4,7
Organ. Best. . .	1,4
Ka Cl, Na Cl . . .	2,1
Kohlensaurer Kalk	1,2

Nur beim Menschen (vielleicht auch beim Meerschweinchen und dem Kaninchen, nach Versuchen mit Extracten ihrer Parotiden) wandelt dieser Speichel die Stärke in Zucker um (*Mialhe*, *Ordenstein*). Extracte der Parotiden vom Hunde sind in dieser Beziehung völlig wirkungslos.

In der Drüsensubstanz der Parotis hat man bisher nur Eiweiss, niemals Mucin gefunden. Ausserdem kommt darin Leucin vor.

Ausser den in Analysen quantitativ bestimmten Salzen enthält der Speichel noch eine Spur Schwefelsäure, und eine sehr geringe Menge

Phosphorsäure. Von ersterer ist es zweifelhaft, ob sie im Speichel bereits als solche vorhanden sei, oder ob sie sich nicht erst beim Veraschen desselben aus dem Schwefelgehalt des Speicheleiweisses bilde. Die Menge der Phosphorsäure ist immer ausserordentlich gering, ebenso die der Magnesia, an welche der nicht an Kalk gebundene Rest dieser Säure gebunden scheint.

4. Der Mundschleim

besteht aus einem sehr bedeutenden Antheile morphotischer Elemente und einer schleimigen Flüssigkeit. Der einzige Weg ihn frei von den Secreten der grossen Speicheldrüsen zu gewinnen, besteht in der Anlegung von Fisteln an sämmtlichen Speichelgängen und Abführung der Secrete nach aussen. Hierauf wird das Schlucken sehr erschwert, und der gewinnbare Mundschleim beträgt innerhalb einer Stunde, selbst nach Reizungen der Mundhöhle nie mehr als 2—3 Gramms. Unter den geformten Bestandtheilen bildet das abgestossene Pflasterepithelium die Hauptmasse, das übrige besteht aus kleinen Körnchen, aus sog. Schleimkörperchen, und aus den Speichelkörperchen, deren Ursprung nur so weit aufgeklärt ist, als mit Sicherheit gesagt werden kann, dass sie aus keiner der grossen Speicheldrüsen (auch nicht aus der Sublingualis) stammen.

1000 Theile Mundschleim enthalten nach *Bidder* und *Schmidt*:

Wasser	990,02
Rückstand	9,98
Organische in Alkohol lösliche Substanz	1,67
Organische in Alkohol unlösliche Substanz	2,18
Unorganische Salze	6,13
Na Cl, Ka Cl	5,29
Phosphorsaures NaO, CaO, MgO	0,84

Zu dem Mundschleime können, wie bekannt, unter Umständen auch Nasenschleim, die Thränen, und bei Thieren auch die Secrete einiger anderen Drüsen (Nucksche Drüse) herzutreten. In wieweit die geschlossenen Follikel der Schleimhaut und der Tonsillen daran betheiligt sind, ist unbekannt. Nur nach pathologischen Affectionen der Tonsillen finden sich zuweilen im Mundschleime feste gelbe Pfröpfe, die vornehmlich aus Aggregaten schöner Fettsäurekrystalle bestehen.

Der gemischte Speichel.

Die Beschaffenheit des gemischten Speichels muss je nach der Betheiligung der einzelnen Drüsensecrete an seiner Bildung sehr verschieden sein, und es lässt sich darum kaum eine Angabe über seine Zusammensetzung machen. Er enthält immer Mundschleim, der, wenn auch in geringer Menge, doch stetig abgesondert zu werden scheint und am schwersten die Wandungen der Mundhöhle verlässt. Das Letztere gilt auch für den zähflüssigen Sympathicusspeichel der Submaxillaris, von dem noch lange Reste auf der Zunge zurückbleiben können, während gleichzeitig ausgeschiedener Chordasubmaxillar- und Parotidenspeichel schon hinabgeschluckt sind. Hierin ist der Grund zu suchen, weshalb die Reactionen und die Function des gemischten Speichels so ausserordentlich verschieden erscheinen können, weshalb beim Menschen z. B. gemischter Speichel bisweilen kein Rhodankalium enthält (wenn kein Parotidensecret darin ist), oder weshalb der Speichel des Hundes häufig (wenn kein Submaxillarsympathicusspeichel abgesondert wurde) ohne alle Wirkung auf die Stärke ist. Auch die Menge des gemischten Speichels ist durchaus variabel.

Nach nicht sehr zuverlässigen, von Beobachtungen an Thieren auf den Menschen übertragenen Berechnungen soll die Gesammtspeichelmenge innerhalb 24 Stunden zwischen 300—1500 Grmm. betragen können.

Function des gemischten Speichels. Für die Betheiligung des Speichels bei der Verdauung kommt zunächst sein bedeutender Wassergehalt in Betracht. Dieser kann einerseits dazu dienen in Wasser lösliche Bestandtheile der Nahrung aufzulösen, andrerseits um einen grossen Theil des Körpers oder Blutwassers, aus welchem das des Speichels stammt, zu nöthigen auf Umwegen wieder in die erste Quelle zurückzukehren. Die Speicheldrüsen sind demnach als Organe anzusehen, welche einen bedeutenden Antheil an dem intermediären Wasserkreislaufe haben. Aber auch in Wasser unlösliche Körper, wie manche eiweissartige Bestandtheile der Nahrung, die sich mit Leichtigkeit in schwach alkalischen Flüssigkeiten lösen, können durch den Speichel, seiner alkalischen Reaction wegen aufgelöst werden. Die schleimige Beschaffenheit macht den Speichel ferner geschickt zur Einhüllung der Nahrungsbissen, wodurch das Schlingen wesentlich erleichtert wird. Man beobachtet demgemäss auch an Thieren, deren Speichelgänge unterbunden sind, eine ausserordentliche Erschwerung des Schlingens. Sammelt man von sich selbst den Speichel auf, indem man dafür sorgt, dass derselbe nicht in den hinteren Theil der Mundhöhle und in die Rachenhöhle gelangt, so wird das Schlucken schon nach kurzer Zeit äusserst peinlich und schmerzhaft. Die Zähflüssigkeit des Speichels gestattet ausserdem eine sehr innige Vermengung der Bissen mit Luft, die auf diese Weise mit in den Magen gelangt und

dort weiteren für die Verdauungsvorgänge wichtigen Veränderungen unterliegt. Alle diese durch den Speichel vermittelten Vorgänge stehen indessen in Bezug auf ihre physiologische Bedeutung sehr zurück gegen die Wirkung, die er entfaltet bei der Verdauung des Stärkemehls und des Dextrins.

Veränderungen der Stärke durch den Speichel. Die Stärke wird theils im rohen, theils im gekochten oder gebackenen Zustande genossen, und unterliegt in beiden Fällen einer Veränderung durch den Speichel. Die rohen Stärkemehlkörner bestehen aus verschiedenen übereinander gelagerten Schichten zweier Substanzen, von denen die eine als Stärkegranulose, die andere als Stärkecellulose bezeichnet wird. Nur die Erstere wird durch Iod blau gefärbt, während die Zweite nur nach Einwirkung von Schwefelsäure oder Chlorzink von Iod gebläut wird. Ein Mittel, Stärkecellulose von der Granulose zu trennen, besteht in der Anwendung des Speichels. Digerirt man rohe Kartoffel- oder Weizenstärke einige Tage mit immer neuen Mengen Speichel bei einer 35° C. nicht übersteigenden Temperatur (etwa derjenigen des Säugethierkörpers), so verliert sie vollkommen das Vermögen durch Iod blau zu werden. Dabei ist mikroskopisch an den Körnern nur eine schwache Veränderung zu bemerken, die in der deutlicheren Ausprägung des geschichteten Baues und in dem leichten Zerfallen der Körner beim Drücken, in schalige oder streifige Stücke besteht. Durch die Entfernung der Granulose ist die festere Verkittung der Celluloseschichten aufgehoben, und daher rührt die ganze Veränderung. Bei weiterer, selbst tagelanger Behandlung mit Speichel werden diese Cellulosereste nicht weiter angegriffen, aber ein Erwärmen bis auf etwa 55° C. und erneuerter Zusatz von Speichel sollen nach *Nägeli* genügen, um auch diesen Rest schwinden zu machen. In der Flüssigkeit findet man dann je nach der Dauer der Einwirkung Dextrin und Zucker, oder den Zucker allein. Die Stärke $C_{12} H_{10} O_{10}$ verwandelt sich nämlich zunächst in das in Wasser leicht lösliche Dextrin von derselben Zusammensetzung ($C_{12} H_{10} O_{10}$) und dieses unter Aufnahme von 2HO in Zucker $= C_{12} H_{12} O_{12}$. Da es gelingt, alle angewendete Stärke in Zucker umzuwandeln, d. h. dextrinfreie Zuckerlösungen zu erhalten, so hat die Anschauung, nach welcher die Stärke in Dextrin und Zucker zerspalten werde (*Musculus*) wenig Wahrscheinlichkeit. Ungleich viel leichter als im rohen Zustande, wird gekochte Stärke vom Speichel umgewandelt. Beim Kochen der meisten Stärkesorten geht nur ein sehr geringer Theil wirklich in Lösung über, der grösste Theil quillt einfach zu einer sehr voluminösen kleisterartigen Masse auf, in welche der zuckerbildende Speichel viel schneller eindringt, als in die harten rohen Körner. Daraus erklärt sich genügend die raschere und vollständigere Wirkung des Speichels auf Kleister. Vermischt man einen dickflüssigen Stärkekleister mit etwas Speichel, so wird er schon nach wenigen Minuten dünnflüssig und auch die Iodreaction

schwindet. Hieraus darf man jedoch nicht schliessen, dass bereits eine Umwandlung in Zucker stattgefunden habe, denn die Untersuchung darauf kann trotz dieser Anzeichen ein negatives Resultat geben. Der Speichel entzieht nämlich der nur von fein vertheiltem, nicht von chemisch gebundenem Iod gefärbten Stärke diesen Körper, und bildet damit eine ungefärbte Lösung. Ganz dasselbe geschieht in Dextrinlösungen, die durch Iod dunkelrothbraun gefärbt werden. Man kann deshalb aus der Entfärbung solcher Gemische keinen Schluss auf die Zuckerbildung ziehen. Aber auch das Dünnflüssigwerden des Kleisters beweist noch keine Zuckerbildung, da sie einerseits von einer nur bis zum Dextrin gelangten Umwandlung, andrerseits von der Bildung löslicher Stärke (Amidulin) herrühren kann. Der Speichel löst in der That aus abgepresstem Stärkekleister weit mehr Stärke auf, als Wasser bei derselben Temperatur. Um diess zu beobachten, muss man sich eines besonders schwach saccharificirenden Speichels, am besten des Hundespeichels bedienen. Die Ansicht, dass die Fähigkeit des Speichels Stärke in Zucker umzuwandeln, von den darin aufgeschwemmten, aus der Mundschleimhaut stammenden morphotischen Bestandtheilen herrühre, wird genügend widerlegt durch die Versuche mit reinem epithelfreiem menschlichen Parotidenspeichel. Damit kann jedoch nicht geläugnet werden, dass sehr häufig eine Portion filtrirten Speichels langsamer wirkt, als der noch epithelhaltige, allein dieses rührt von einer Fixirung oder Fällung des saccharificirenden Fermentes durch die genannten Zellen her. Ganz unrichtig ist die Meinung, dass nur bestimmte Gemische der Mundsecrete diese Fähigkeit besitzen. Die sehr verbreitete Annahme, dass beim Hunde ausschliesslich das Gemisch von Mundschleim und Submaxillarsecret Stärke veränderten, erklärt sich leicht aus der ausserordentlichen Zähflüssigkeit des Sympathicusspeichels. Nur dieser ist beim Hunde wirksam, und dieser gerade haftet am hartnäckigsten der Zunge und der Mundschleimhaut an.

Die Fähigkeit Zucker zu bilden, besitzt der Speichel des Menschen sofort nach der Secretion; es ist kein Grund vorhanden, anzunehmen, dass er sie erst durch eine Zersetzung beim Luftzutritt gewinne, denn ein Tropfen menschlichen Parotidenspeichels in vorher erwärmten Stärkekleister gethan, bewirkt fast augenblicklich eine deutlich nachweisbare Bildung von Zucker.

Die genannte, am meisten in die Augen fallende Wirkung des Speichels ist die Veranlassung gewesen, darin einen specifischen Körper, ein sogen. Ptyalin, aufzusuchen. Sämmtliche, früher unter diesem Namen aufgeführten Substanzen sind jedoch nur Eiweisskörper, oder gar Zersetzungsproducte derselben, während ihnen die specifische Wirkung des Speichels abging.

Durch das folgende von *Cohnheim* angewendete Verfahren gelingt es, einen nicht eiweissartigen Körper aus dem Speichel abzuscheiden, der im hohen Grade das Vermögen besitzt, die Umwandlungen, die der Speichel selbst ausübt, hervorzubringen.

Darstellung des Ptyalins. Frischer gemischter Speichel vom Menschen, durch Anfüllen der Mundhöhle mit Aetherdampf erhalten, wird mit gewöhnlicher Phosphorsäure stark angesäuert und hierauf die Phosphorsäure durch Zusatz von Kalkwasser bis zur alkalischen Reaction als basisch phosphorsaurer Kalk ($3CaO\ PO_5$) wieder ausgefällt. Der Niederschlag reisst, wie es scheint, nur mechanisch die Eiweisskörper und das Ptyalin mit sich nieder, so dass die ganze Flüssigkeit, davon abfiltrirt, eiweissfrei wird und keine Wirkung auf die Stärke mehr zeigt. In Folge eines festeren Anhaftens des Eiweisses, nimmt aber destillirtes Wasser daraus beim Auswaschen anfangs nur das Ptyalin auf, das mit dem ersten Waschwasser filtrirt. Aus dieser wässrigen Lösung wird dasselbe durch Alkohol als ein zarter, weisser, flockiger Niederschlag gefällt, der von der Flüssigkeit getrennt, beim Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure in Form eines festen, fast farblosen, nur mit Alkaliphosphaten verunreinigten Pulvers zurückbleibt. Ganz aschenfrei erhält man ihn durch wiederholte Fällung seiner wässrigen Lösung mit absolutem Alkohol, Auswaschen des Niederschlages erst mit verdünntem Alkohol, dann mit wenig Wasser und Trocknen bei niedrer Temperatur. Das so gewonnene Ptyalin ist stickstoffhaltig und verbrennt auf Platinblech unter Ausstossung nach verbranntem Horn riechender Dämpfe vollständig. In Wasser ist es leicht löslich, und diese Lösung, die besonders keine Xanthoproteïnreaction mehr giebt, also keinen Albuminstoff enthalten kann, wandelt die Stärke sehr rasch in Zucker um.

Die Lösung besitzt diese Fähigkeit sowohl bei neutraler, wie bei schwach saurer (unter 0,1 pCt. HCl) und nicht zu stark alkalischer Reaction. Wird Alkali oder eine Säure gerade bis zum Verlust der Wirksamkeit hinzugesetzt, so kann dieselbe durch Abstumpfung der Zusätze wieder hergestellt werden; erst bei sehr grossen Zusätzen geht die Wirksamkeit bleibend verloren. Die Lösung wird nicht gefällt von Tannin, Sublimat und Platinchlorid, wohl aber durch neutrales und basisches Bleiacetat. Die energischere Wirkung einer solchen reinen Ptyalinlösung zeigt sich weniger in der Menge der veränderten Stärke oder des daraus gebildeten Zuckers, als in der Geschwindigkeit der Umwandlung, die namentlich bei 35° C. so gross ist, dass sie kaum schätzbar ist. Je weniger Ferment die Lösung enthält, desto langsamer erfolgt die Zuckerbildung, und man kann darum schliessen, dass sehr langsam wirkender Speichel, wie der Sympathicus-Submaxillarspeichel des Hundes sehr wenig Ptyalin enthalte. Selbst in sehr fermentreichen Lösungen erreicht die Zuckermenge jedoch nur einen bestimmten Grad, da Lösungen, die zugleich 1,5—2,5 pCt. Dextrin oder Zucker enthalten, der weiteren Veränderung der Stärke ein Hinderniss bereiten. Durch Verdünnen beginnt der Process dann von Neuem. Mit Berücksichtigung dieser Umstände gelingt es auch mit einer verschwindend kleinen Ptyalinmenge grosse und immer neue Quantitäten zugesetzten Stärkekleisters in Zucker zu verwandeln. Hiernach

wird es sehr wahrscheinlich, dass das Ptyalin, wie andere später zu beschreibende Fermentkörper, während seiner Wirkung selbst gar keine Veränderung erleidet, sondern sich vollständig erhält. Wie unten gezeigt werden soll, wird es auch durch andere Verdauungssäfte nicht zerstört.

Das Ptyalin ist das einzige zuckerbildende Ferment des Speichels: weder das Alkali, noch das Mucin und das Eiweiss können für sich oder vereint Umwandlungen der Stärke oder des Dextrins bewirken. Die Wichtigkeit des Ptyalins für die Verdauung liegt deshalb auf der Hand, ohne dasselbe würde in den ersten Abschnitten des Verdauungscanales keine Ausnutzung der Stärke, welche einen so grossen Bestandtheil der Nahrung, besonders der Omni- und Herbivoren bildet, stattfinden können. Die specifische Energie des Ptyalins ist nicht ohne Analogie, da es ausser demselben viele andere Substanzen giebt, welche in gleicher Weise auf die Stärke wirken. Abgesehen von der Dextrin- und Zuckerbildung, welche bei höheren Temperaturen oder beim Kochen der Stärke mit Salz- oder Schwefelsäurelösung eintritt, kann dieselbe auch durch eine in keimender Gerste (dem Malze) und durch eine andere in den Mandeln enthaltene Substanz hervorgebracht werden. Dennoch ist das Ptyalin nicht mit der Diastase des Malzes oder mit dem Emulsin der Mandeln identisch, mit dem Ersteren deshalb nicht, weil dasselbe am geschwindesten erst bei 66° C. wirkt, während das Ptyalin schon bei 60° C. zerstört wird, mit dem Emulsin nicht, weil dieses Zerlegungen chemischer Körper bewirkt, die vom Ptyalin gar nicht verändert werden. Emulsin zerlegt das Amygdalin in Bittermandelöl, Blausäure und Zucker

Amygdalin — Bittermandelöl — Blausäure — Zucker

$$C_{40}H_{27}NO_{22} + 4HO = C_{14}H_6O_2 + C_2NH + 2\,C_{12}H_{12}O_{12})$$

und das Salicin. in Saligenin und Zucker

$$C_{26}H_{18}O_{14} + 2HO_{14} = CH_8O_4 + C_{12}H_{12}O_{12}.$$

Selbst nach sehr langer Einwirkung des Speichels ist in Amygdalinlösungen kein Blausäure- oder Bittermandelölgeruch zu bemerken, so wenig, wie in einer ebenso behandelten Salicinlösung Zucker nachweisbar ist.

Nachweis der Zuckerbildung durch den Speichel. Wenn der Speichel nicht zu viele Epithelien enthält, die jedoch durch Filtriren leicht entfernt werden, so reducirt er auch beim Kochen aus einer alkalischen Kupferoxydlösung kein Oxydul, sondern erhält nur etwas Kupferoxyd in Lösung, die dabei eine schwach violette Farbe annimmt. Mit Stärkekleister oder auch mit Dextrinlösungen siedend vermischt, bleibt die Reaction ebenso. Tritt aber beim Zusatz von einigen Tropfen Natronlauge und etwas verdünnter Kupfervitriollösung zu einem Gemische von Speichel und Stärke schon bei etwa 70° C. erst Entfärbung der Lösung und dann ein gelber Niederschlag von Kupferoxydulhydrat oder ein rother rasch zu Boden sinkender von Kupferoxydul auf, so ist dies ein sicheres Anzeichen für die Gegenwart von

Zucker, welche durch die Gährungsprobe leicht bestätigt werden kann. Rohrzucker wird durch den Speichel nicht in Traubenzucker umgewandelt, und das Gemisch zeigt darum auch nach längerer Digestion nicht die Trommer'sche Probe, weil der Rohrzucker das Kupferoxyd nicht reducirt.

Veränderungen des Speichels. In der Mundhöhle längere Zeit verweilender Speichel unterliegt einer langsamen Zersetzung, die im wesentlichen von den abgestossenen Epithelien, vielleicht auch von den Speichelkörperchen herrührt. Der Inhalt der Mundhöhle reagirt dann sauer. Dies ist der Grund weshalb so häufig, besonders am Morgen, im Munde nüchterner Personen zuweilen recht intensiv saure Reaction angetroffen wird. Reiner filtrirter Speichel geht in der Regel beim Stehen in der Wärme bald in übelriechende Fäulniss unter Ammoniakentwicklung über, während epithelhaltiger Speichel unter denselben Verhältnissen zuvor sauer wird. Solcher Speichel bildet auch vorzugsweise mit Stärkekleister gemischt, bald eine intensiv saure Lösung, herrührend von einem Gehalte an Milchsäure, zu welcher der Zucker das Material liefert. Der Zucker = $C_{12}H_{12}O_{12}$ liefert Milchsäure = $2(C_6H_6O_6)$. Der Geschmack belehrt uns über dieselbe Umwandlung in der Mundhöhle, denn wenn man Stärkekleister lange im Munde behält, bemerkt man anfangs einen süssen, später sauren Geschmack.

Pathologische Veränderungen des Speichels. Unter abnormen Verhältnissen kann die Speichelsecretion selbst eine Veränderung erleiden. Da heterogene von aussen eingeführte Stoffe in den Speichel übergehen können, so wird es wahrscheinlich, dass auch einzelne nur in pathologischen Zuständen im Blute sich vorfindende Stoffe, oder solche, welche bei Krankheiten darin in ungewöhnlicher Menge vorkommen, in den Speichel übertreten. Ein Theil dieser Veränderungen geschieht in Folge des Gebrauchs gewisser Medicamente, von denen man besonders solche untersucht hat, die reichlichere Absonderungen erzeugen. Für Brom- und Iodverbindungen ist der Uebergang, wie schon erwähnt, in competenter Weise erledigt, durch Versuche an reinem Drüsenspeichel, und die Untersuchung am gemischten Speichel bestätigt diese Erfahrungen leicht. Der Nachweis eines solchen Ueberganges stösst aber sofort auf grosse Schwierigkeiten, wenn nur der gemischte Speichel zur Verfügung steht. Einer sehr verbreiteten Meinung nach soll z. B. der Speichel bei den reichlichen Secretionen, die nach dem Gebrauche von Quecksilberpräparaten auftreten, bald quecksilberhaltig werden. Diess ist bis heute an reinem Drüsenspeichel noch nie nachgewiesen, und es muss zunächst in Frage kommen, ob das in solchen Fällen im gemischten Speichel gefundene Quecksilber nicht Bestandtheil der abgestossenen Epithelzellen, die sich gerade im Mercurialismus in besonders grosser Menge finden, sei. Die Erfahrungen über das Nichtübertreten von Metallen, wie Eisen, Quecksilber u. a. m. in den Submaxillarspeichel des Hundes nach Injectionen der Metallsalze in die

Venen, machen zudem den Uebergang des Quecksilbers in den Speichel des Menschen nicht gerade sehr wahrscheinlich. Dazu kommt die offenbare Abhängigkeit der Mercurialsalivationen von dem gereizten Zustande der Mundschleimhaut, der völlig ausreicht Aufschluss zu geben über die vermehrte Secretion der Drüsen, die kaum anders gedacht werden kann, als durch ungewöhnliche, reflectorisch erzeugte Nervenreizung. In der That beginnt die Mercurialsalivation auch nicht mit der Absonderung eines eigentlichen Speichels, sondern mit der Abstossung grosser Fetzen von Mundepithel.

In den letzteren, meist quecksilberhaltigen Massen, in denen das Metall eben in irgend einer Verbindung Gewebsbestandtheil ist, wird dasselbe leicht nachgewiesen durch folgendes Verfahren: Man kocht dieselben mit Wasser, etwas chlorsaurem Kali und Salzsäure, um die organischen Substanzen zu zerstören, dampft im Wasserbade bis fast zur Trockene ab, löst in verdünnter Salzsäure und zersetzt durch Elektrolyse. Als negative Elektrode dient ein feiner Golddrath, der in die zu untersuchende Flüssigkeit nur einige Millimeter weit eingetaucht wird, während die positive Elektrode durch ein Platinblech gebildet wird. Es ist zweckmässig die Letztere in ein flaches Gefäss mit angesäuertem Wasser zu legen, und darüber ein Glasrohr einzutauchen, das unten durch vegetabilisches Pergament geschlossen, die Flüssigkeit mit der Goldelektrode aufnimmt. Hat sich nach einiger Zeit, während des Schlusses der Kette, ein grauer Beschlag an dem Golddrathe gebildet, so schneidet man das Ende ab, und wirft es in ein kurzes unten geschlossenes Glasröhrchen. Beim Erhitzen wird das Gold wieder blank, und das Quecksilber scheidet sich in sehr feinen, mit der Loupe leicht zu erkennenden Tröpfchen an den kälteren Glaswänden ab. Eine weitere, äusserst empfindliche Reaction ist leicht zu erlangen, wenn man jetzt eine Spur Iod in das Röhrchen bringt und wieder schwach erwärmt. Bestehen die Kügelchen aus Qecksilber, so bildet sich beim Zusammentreffen ihrer Dämpfe mit den Ioddämpfen eine erst gelbe, dann ziegelrothe Stelle von Quecksilberjodid.

Andere Fälle von abnormer Speichelmenge, besonders bei Geisteskrankheiten sind möglicherweise zurückzuführen auf Reizungen, die von den Nervencentren des Facialis ausgehen, oder vielleicht geradezu auf Paralysen. Untersuchungen des Gehaltes solcher Speichel an festen Bestandtheilen würden vermuthlich in dieser Richtung sehr wichtige Aufschlüsse geben können, besonders in Betreff der Frage, ob beim Menschen etwas dem paralytischen Speichel, der bei Thieren experimentell erzeugt werden kann, Analoges existire.

Man hat in einzelnen Fällen abnorme Reaction am Speichel beobachtet. Auf Angaben über die Reaction des gemischten Speichels ist natürlich nie viel zu geben, aber es sind Fälle abnormer Reaction bekannt, in denen die Beobachtung sicher war, weil sie ungemischten Speichel betraf. *C. G. Mitscherlich* beobachtete z. B. an dem Speichel, der aus einer

Fistel des Ductus Stenonianus ganz rein ausfloss, fast immer saure Reaction, was offenbar auf eine pathologische Veränderung der Drüse deutet. Dasselbe ist von *Mosler* an dem durch eingelegte Canülen gewonnenen Parotidenspeichel eines Diabetikers öfter wahrgenommen. Da wir wissen, dass Einführungen von Säuren in das Blut niemals eine Veränderung der Reaction des Speichels hervorrufen, so ist der Schluss berechtigt, dass es sich hier um eine Veränderung der Drüse selbst gehandelt habe.

Die einzige abnorme Substanz, die bis jetzt bei Krankheiten im Speichel mit Sicherheit nachgewiesen wurde, ist der Harnstoff, den man bei Morbus Brightii oder bei Thieren nach Unterbindung der Ureteren, auch im Speichel der Submaxillardrüse findet. Gallensubstanzen und Zucker gehen weder nach Einspritzungen in die Venen noch beim Icterus oder Diabetes in den Speichel über. Der Zucker, den man in der Mundhöhle von Diabetikern zuweilen gefunden hat, stammt nie aus wirklichem Speichel, sondern wahrscheinlich aus dem Bronchialschleime, da man ihn nur nach unvollkommener Reinigung der Mundhöhle, oder nach heftigem Husten nachweisen kann. Es muss ferner dahingestellt bleiben, ob der eigenthümliche, häufig ungemein auffallende Geruch, der im Munde von Diabetikern wahrnehmbar ist, von einem Bestandtheile des Speichels herrührt.

Die Speichelgänge enthalten häufig Concretionen, die zum grössten Theile aus Kalkcarbonat, sehr wenig Kalkphosphat, und aus einer Albuminsubstanz bestehen. Dieselben kommen im Duct. Stenonianus und Whartonianus vor, und ihre Entstehungsursache ist so unbekannt, wie die der Abscheidung des kohlensauren Kalks aus dem Speichel beim Stehen in einem Glase. Immer enthalten diese Steine zugleich nicht unbeträchtliche Mengen von Ptyalin, das nach dem Lösen in verdünnter Essigsäure und theilweiser Abstumpfung derselben mit Ammoniak leicht an der Wirkung auf Stärke zu erkennen ist. Dasselbe gilt von dem sogen. Zahnsteine an unreinlich gehaltenen Zähnen. Bei Steinen unbekannter Herkunft ist jedoch dieses Verhalten nicht als ein bindender Beweis für ihre Abscheidung aus Speichel anzusehen. Auch in der Ranulaflüssigkeit wurden auffallende Mengen dieses Fermentes gefunden (*Hoppe-Seyler*), ohne dass bis jetzt ein Zusammenhang der Ranula mit den speichelliefernden Organen dargethan werden konnte.

Die Magenverdauung.

Aus der Mund- und Rachenhöhle gelangen die Speisen in Form einzelner Bissen, Flüssigkeiten portionenweise mit grosser Geschwindigkeit hinab in den Magen, wo sie zunächst längere Zeit verweilen. Im Magen bildet die Schleimhaut selbst das Organ, das die weiteren Verdauungssäfte liefert und

auch hier ist durch die anatomische und chemische Untersuchung zuerst eine Trennung verschiedener Secretionen vorzunehmen, obwohl häufig genug nur Gemische auch hier auf die Nahrung einwirken. Die mikroskopische Beobachtung lehrt, dass die Magenschleimhaut mit 2 Arten von Drüsen ausgekleidet ist, mit den Schleimdrüsen und den Labdrüsen, von denen man die Letzteren als specifische secretorische Apparate des Magens ansieht.

Mit Ausnahme der Portio pylorica kommen diese Drüsen in der ganzen Magenschleimhaut vor, sie sind die Ursache des punctirten Aussehens der Schleimhaut und ihrer röthlichgrauen, selbst braunen Farbe. Nur der Magen eines sehr rasch getödteten und geöffneten Thieres giebt ein ganz richtiges Bild dieser Färbung, weil in den meisten Leichen und beim Schlachtvieh etwas Galle kurz vor dem Tode durch den Pylorus gepresst wird und den schleimigen Ueberzug des Magens hellgelb, grün oder braun färbt. Die Labdrüsen enthalten an ihrem oberen Theile ein deutliches Lumen und sind mit einer einfachen Schichte grosser, polygonaler, ziemlich durchsichtiger Zellen ausgekleidet, die einen ziemlich grossen Kern und ein feinkörniges, gleichmässiges Protoplasma enthalten. Gegen den Fundus verliert sich das Lumen, die Zellen erfüllen den ganzen von der Membrana propria umschlossenen Raum, und alterniren hier mit weniger durchsichtigen, deren Protoplasma nicht mehr gleichmässig, sondern von einzelnen gröberen, dunklen und glänzenden Körnchen durchsetzt ist. Nur die tieferen Theile der Drüse sind von solchen Zellen erfüllt. Alle Labdrüsen werden durch Essigsäure durchsichtiger, weil die Kerne der Labzellen sehr zusammenschrumpfen, während das Protoplasma, das dann besonders die überwiegende Menge darstellt, aufquillt.

Umgekehrt verhalten sich die Schleimdrüsen des Magens, die nach Essigsäurezusatz neben den Labdrüsen als dunklere Stränge erscheinen. Dieselben sind von demselben Cylinderepithel, wie die zwischen den Drüsenmündungen übrigbleibende Schleimhautoberfläche ausgekleidet, und stellen gleichsam eine Fortsetzung der eigentlichen Schleimhaut vor. In ihnen reicht das Lumen bis auf den Fundus. Das Epithel dieser Drüsen ist es, welches vermuthlich seines grossen Mucinreichthums wegen durch Essigsäure getrübt wird, und zwar an der Oberfläche mehr, wie in der Tiefe.

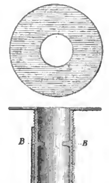
Die übrigen bei der Secretion des Magens betheiligten Elemente sind die Blutgefässe, die von *Brücke* zwischen den Drüsen entdeckten glatten Muskelfasern und ein feines Nervengeflecht.

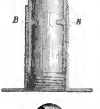
Die Schleimhaut des Magens von Leichen und des Schlachtviehs reagirt gewöhnlich in allen Tiefen intensiv sauer, ja meistens erstreckt sich diese Reaction bis in die Muscularis und die Serosa, Gewebe, von denen man schon lange wusste, dass sie gemeiniglich neutrale oder alkalische Reaction besitzen. Dies führte zu dem Gedanken, dass die saure Reaction in solcher Ausdehnung vielleicht nicht einmal der Schleimhaut selbst während des Lebens zukomme.

Nach *Claude Bernard* lässt sich die Reaction lebender Organe ermitteln, wenn es gelingt sie nacheinander mit Ferrocyankalium und einer Eisenoxydlösung zu befeuchten. Solange diese Reagentien in einem alkalischen Medium zusammentreffen, wird die Bildung von Berliner Blau verhindert, während sie in einem sauern eintreten kann. Durch Injection von Ferrocyannatrium in eine Vene und von milchsaurem Eisenoxyd in eine andere, kann man den Uebertritt beider Salze auch in den Magensaft während des Lebens erreichen, und man müsste sonach überall da, wo die Schleimhaut während des Lebens und besonders während des Secretionsactes sauer reagirt, Ausscheidungen von Berliner Blau finden. In keinem Theile der Magenschleimhaut, mit Ausnahme ihrer Oberfläche und einer sehr niederen oberflächlichen Schichte der Drüsen, ist diess der Fall. Die Thiere müssen natürlich rasch getödtet werden und der Magen zur Vermeidung nachträglicher Diffusion sofort untersucht oder in Alkohol gebracht werden. Die Beschränkung der Reaction auf die Oberfläche der Labdrüsen ist nach *Brücke* auch durch die Prüfung mit Lackmuspapier zu erkennen. Trägt man Serosa und Muscularis mit einer Scheere von dem Magen eines soeben getödteten Thieres ab, so ändert ein blaues gegen den Fundus der Drüsen gedrücktes feuchtes Lackmuspapier die Farbe nicht, während ein rothes sich bläut. Ein zweiter Schnitt, der etwa die Höhe der Drüsen halbirt, verhält sich noch ebenso. Zu diesen Versuchen eignet sich besonders der Drüsenmagen von Tauben und Hühnern, deren Labdrüsen sehr lang sind und durch ihre Zusammenstellung dem blossen Auge als einzelne Körner wahrnehmbar werden. Die oberflächliche saure Reaction besitzt die Magenschleimhaut ausschliesslich durch die Labdrüsen, denn die Schleimdrüsen der Portio pylorica reagiren im frischen Zustande schwach alkalisch und behalten diese Reaction auch in einem gleich nach dem Tode entfernten Stücke dieser Magengegend.

Gewinnung des Magensaftes. Anfangs gewann man den Magensaft, indem man Thiere während der Verdauung tödtete und den Mageninhalt sammelte. Später versuchte Réaumur Magensaft ohne Verunreinigung mit Speisen zu erhalten, indem er die Thiere an Fäden befestigte Schwämme verschlucken liess, diese wieder herauszog, und auspresste, ein Verfahren, das insofern zum Ziele führte, als allerdings geringe Mengen eines ziemlich reinen Magensaftes wirklich gewonnen wurden. Der Zufall hat endlich den Anstoss zu einer Methode gegeben, nach der wir heute allgemein die Secretion des Magens studiren. Nachdem zuerst *Helm* (1803) zwei Magenfisteln beim Menschen, die nach einer nicht verschliessbaren Wunde, welche die Bauchdecken und Magenwände getroffen hatte, zurückblieben, beobachtet und zu Untersuchungen über den Magensaft und die Magenverdauung benutzt hatte, stellte *Beaumont* (1834) ausführlichere Beobachtungen an der Magenfistel eines Canadischen Jägers an.

Derartige pathologische Fälle sind später wiederholt zu physiologischen Zwecken verwerthet worden, so u. A. die Magenfistel einer Ehstnischen Frau von *Bidder* und *C. Schmidt* und von *Grünewaldt*. Das, was bei Menschen durch nicht geheilte Wunden zufällig entstanden war, wurde 1842 von *Bassow*, 1843 von *Blondlot* absichtlich bei Thieren hergestellt. So ist der Gedanke zur Anlegung künstlicher Fisteln entstanden, die jetzt nach einem verbesserten Verfahren von *Cl. Bernard* in folgender Weise angelegt werden. Man füttert einen Hund so reichlich, dass der gefüllte Magen mit der grossen Curvatur den Bauchdecken hart anliegt, macht einen Schnitt im rechten Hypochondrium, parallel der Linea alba, einen Zoll lang dicht unter der letzten falschen Rippe, durchschneidet die Bauchmuskeln, parallel ihrer Faserung, und fasst den vorliegenden Magen mittelst zweier durchgeführter Fäden. Zwischen den Fäden wird auf einer nicht zu gefässreichen Stelle ein Stück des ganzen Magens gespalten, und eine Canüle von beistehender Gestalt und Grösse bis zur oberen Platte eingeführt, welche mittelst des einen Fadens, der zugleich die Wundränder des Magens fassen muss, oder auch wie eine Tabaksbeutelschnur durchgezogen werden kann, fixirt wird. Der zweite Faden wird zur Sicherheit mit beiden Enden durch alle Schichten der Bauchdecken geführt und damit die Wunde geschlossen, die keiner andern Ligatur bedarf, wenn sie nach dieser Vorschrift ausgeführt, klein genug ausgefallen ist. Die Vortheile dieser Methode sind: dass gleich eine bleibende Canüle eingelegt wird, dass die Fistelöffnung hierdurch eine beabsichtigte und constante Grösse erhält, dass die Vereinigung der Serosa des Magens mit den Wundrändern sehr rasch erfolgt, dass die Thiere mit den Zähnen niemals an die Wunde gelangen können, weil die äussere Platte der Canüle sie daran verhindert, und endlich dass die Fistel durch einen Kork fest verschlossen werden kann, was von äusserster Wichtigkeit für die Erhaltung der Thiere ist. Für den Fall einer beträchtlichen Verdickung des Operationsfeldes durch die Narbe besteht die Röhre aus zwei ineinandergeschrobenen Theilen, so dass sie nachträglich verlängert werden kann. Magenfisteln nach anderen Methoden angelegt, liegen entweder so, dass die Magensecrete, wenn die Thiere auf den Beinen stehen, nicht gehörig abfliessen können, oder sie erfordern das nachträgliche Einlegen von Canülen, die entweder zu complicirt sind, oder nicht vollständig schliessen. Im letzteren Falle erleiden die Thiere







Canüle für Magenfisteln nach *Cl. Bernard*. Natürliche Grosse. A Schraubenzieher auf die Fortsätze B B passend, zur Verlängerung der Canüle.

solche Verluste an der Nahrung, dass sie rasch abmagern und zu Grunde gehen.

Bedingungen der Absonderung. Die Magenschleimhaut sondert so wenig, wie irgend eine andere Drüse etwas ab, wenn nicht bestimmte, nachweisbare Reizungen Anlass dazu geben. Man wusste schon aus den älteren nach Sectionen von Menschen und Thieren gewonnenen Erfahrungen, dass der Magen abgesehen von verschlucktem Speichel und Nahrungsmitteln zweierlei enthalten kann, eine dünne saure Flüssigkeit, oder einen zähen schwach sauren, selbst alkalischen Schleim, und schon lange bevor man Beobachtungen mit Hülfe der Fisteln angestellt hatte, wurde die nicht fadenziehende, saure Flüssigkeit als der eigentliche, specifische Magensaft betrachtet. An recht weiten Fisteln kann die Schleimhaut in ihrer Thätigkeit direct beobachtet werden, indem ein Stück, der hinteren Magenwand, das häufig gegen die Canüle hin als Falte vorfällt, das beste Feld für die Beobachtung bildet.

Im nüchternen Zustande ist die Schleimhaut beim Hunde in der Regel kaum feucht, und nur nach längerem Fasten mit einem zähen membranösen Schleime bedeckt. Derselbe scheint bei den Omni- und Herbivoren mehr ausgebildet zu sein, als bei den Carnivoren, denn dort findet man entweder die Schleimhaut des leeren Magens ganz überzogen von diesem Schleime, oder der Ballen unverdaulicher Rückstände, den man z. B. selbst bei verhungerten Kaninchen noch antrifft, ist in einen solchen Ueberzug förmlich eingehüllt. Immer ist dieser Schleim entweder nur schwach sauer, oder sogar alkalisch; er besteht aus structurlosem Schleim und vielen deformen Zellen des Cylinderepithels der Schleimhaut und der Schleimdrüsen. Ein ganz anderes Bild gewährt die durch die Fistel sichtbare Schleimhautstrecke, sobald die Thiere etwas Nahrung zu sich genommen haben; dann ist sie feucht, selbst triefend, die Oberfläche von ganz intensiv saurer Reaction. Um den Beginn der Secretion zu sehen, ist es zweckmässig durch die Canüle hindurch die Schleimhaut des völlig nüchternen Magens zu reizen. Kitzeln mit einer Federfaser ruft augenblicklich aus den sog. Magengrübchen (kleinen flachen Vertiefungen, in welche eine Gruppe von Labdrüsen ausmündet) durchsichtige Tröpfchen hervor, die sich bald so vergrössern, dass sie zusammenfliessen und fortrinnen. Etwas später hört die Secretion wieder auf, und die vorige fast trockene Beschaffenheit kehrt zurück. Stopft man durch die Fistel grobkörnigen Sand, hart getrocknete Erbsen oder Linsen, kantige Knochenstücke und dergl. ein, so füllt sich der Magen mit einer beträchtlichen Menge Saft, die beim Umdrehen der Thiere auf die Beine im Strahle ausläuft. Offenbar ist diese Absonderung hervorgerufen durch mechanische Reizung der Magenschleimhaut. Dasselbe leisten andere Erregungen, z. B. rasche Temperaturveränderungen durch kaltes Wasser, Einführung von Aether, von Alkohol, und besonders von alkalischen Flüssigkeiten. In

diesen Fällen beweist das rasche Auftreten und Zunehmen der sauren Reaction des Mageninhaltes die oft sehr profuse Secretion. Dieselbe kann so beträchtlich sein, dass oft sehr grosse Mengen von Sodalösung in wenigen Minuten neutralisirt und sauer werden. Schwach alkalische Flüssigkeiten, wie der Speichel des Hundes oder gemischter Speichel vom Menschen werden fast momentan neutralisirt, und erregen eine noch lange nachhaltende Secretion. Das ist der Grund, warum die Schleimhaut des nüchternen Magens sich bisweilen ohne gleich nachweisbare Veranlassung mit Tröpfchen bedeckt, denn Schluckbewegungen, bei welchen nur kleine Mengen Speichel in den Magen gelangen, erweisen sich bald als die Ursache. Da der Speichel nicht immer die beobachtete Stelle trifft, so wenig, wie mechanische Reizung besonders mittelst aufgeschlemmten Sandes diese zu treffen braucht, und dennoch Secretion bemerkbar wird, so ist der Beweis geliefert, dass beschränkte Reizungen der Schleimhaut gleich eine sehr ausgedehnte Fläche zur Secretion veranlassen können. Hierdurch wird es in hohem Grade wahrscheinlich, dass der Secretion der Labdrüsen eine Erregung ihrer Nerven vorangeht, dass auch diese Secretion unter physiologischen Verhältnissen von den Nerven abhängig sei. Vermuthlich ist der Vorgang ein reflectorischer, durch irgend ein nervöses Centrum (Nervenzellen) von den sensiblen Fasern der Schleimhaut auf die motorischen oder secretorischen der Drüsen vermittelter. Man hat sich vielfach bemüht, diese Nervenbahnen herauszufinden, indem man den Einfluss der Durchschneidung und Reizung verschiedener Nerven auf den Fortgang der Verdauung und auf die Reaction des Mageninhalts zu ermitteln suchte, allein in der directen Weise, dass man ein vorher trocknes Schleimhautstück namentlich nach der Reizung einzelner Nerven, zur Prüfung beobachtete, sind die Versuche nie vorgenommen, und darin mag der Grund liegen, weshalb man unter den Nerven des Magens noch keinen mit Sicherheit als den secretorischen bezeichnen kann. Während der Absonderung ändert auch die Schleimhaut ihre Farbe: vorher blass und etwas bräunlich, wird sie nach Reizungen röther. Ein Blick auf die Blutgefässe, die man von aussen am Magen eines vorsichtig geöffneten Hundes sehen kann, zeigt, dass der gefüllte Magen weitere Venen besitzt, als der leere, und dass in denen des letztern ein dunkles dichroïtisches, in denen des ersteren ein hochrothes fast arterielles Blut fliesst. Kaninchenmagen, die jederzeit voll sind, beweisen am besten, dass die Ausdehnung des Organs unbetheiligt an diesen Unterschieden ist. Haben die Thiere gefressen und den unverdaulichen Rest mittelst der neu hinzugekommenen Nahrung durch den Pylorus befördert, so sind die Venen ausnahmslos weit und hellroth, kurz die Erscheinung ist genau dieselbe, wie an den Venen einer ruhenden und einer secernirenden Speicheldrüse. Nach *Bernard*, der diese wichtige Thatsache für viele Drüsen feststellte, ist auch die Temperatur im gefüllten Magen höher, als im leeren.

Gewinnung reinen Magensaftes. Reiner Magensaft kann nur erhalten werden, wenn der Magen völlig leer ist, durch Erregung der Secretion mittelst mechanischer Reizungen. Man lässt dazu einen Hund höchstens 24 Stunden hungern, damit sich nicht zu viel Schleim ablagert, und reizt hierauf mit einem durch die Canüle eingeführten Glasstabe, der am Ende eine Federfahne trägt. Der secernirte Saft läuft an dem Glasstabe hinab in eine unten aufgestellte Flasche, deren Boden er erreicht. Beimengung von Speichel ist nicht zu befürchten, wenn man nicht die Mundhöhle des Hundes durch Binden, Knebel u. dgl. reizt, da Speichelsecretion reflectorisch von der Magenschleimhaut aus nicht erregt werden kann. Uebrigens erkennt man den Speichel im letzteren Falle augenblicklich an den schaumigen und schleimigen Streifen, die über den Glasstab rinnen. Die Secretion durch Einbringen von Sand, Erbsen oder Linsen zu erregen ist weniger zweckmässig; Reizung der Schleimhaut mit Knochenstückchen ist ganz zu verwerfen, weil der Saft sofort aus den Knochen etwas auflöst. Nur die Reizungen mit wenig Aether oder Alkohol wären noch zu empfehlen. Kaltes Wasser liefert einen zwar reinen aber in der Concentration nicht normalen Saft, Sodalösungen ein mit Natronsalzen überladenes Secret. Indessen ist die lange anhaltende Nachsecretion zu benutzen, wenn die ersten Mengen ausgespült sind.

Chemische Zusammensetzung des Magensaftes. Der Magensaft ist eine dünne, bei allen Thieren, mit Ausnahme des Schafes, dessen Saft braun ist, fast farblose, kaum opalescirende Flüssigkeit, bei einigen Thieren von specifischem Geruche, und fadem, kaum säuerlichen Geschmacke. Da er beim Hunde höchstens 3 pCt., beim Menschen kaum 1 pCt. feste Bestandtheile enthält, weicht sein specifisches Gewicht wenig von dem des Wassers ab. Die Reaction ist stark sauer, blaues Lackmuspapier färbt sich damit dauernd ziegelroth. Beim Kochen trübt sich der Magensaft nicht, beim Abdampfen hinterlässt er eine schon bei 100° C. an der Luft sich bräunende Substanz, die Stickstoff enthält, und zu $^2/_3$ aus organischer verbrennlicher, zu $^1/_3$ aus unorganischer Aschensubstanz besteht.

Die auffälligste Eigenschaft des Magensaftes ist seine stets intensiv saure Reaction. Dass diese in jedem gleichviel, ob reinem oder unreinem Magensafte von einer freien Säure herrühren muss, erhellt leicht aus der Fähigkeit manche nur in Säuren lösliche Körper, z. B. Marmor, aufzulösen. Lässt man Marmorstückchen zu schwach erwärmtem Magensafte über Quecksilber hinzutreten, so sieht man ausser der Anätzung des Marmors auch eine deutliche Gasentwicklung. Die Gasblase, welche sich über dem Safte bildet, besteht aus Kohlensäure und wird von Kali absorbirt.

Es ist viel über die Natur der freien Säure im Magensafte gestritten worden, bevor der Beweis gegen alle Einwendungen gesichert war, dass dieselbe freie Salzsäure sei. Nachdem zuerst *Prout* gezeigt, dass der Magensaft

beim Destilliren HCl giebt, lieferte *C. Schmidt* den bündigen Beweis für die Existenz derselben im reinen Safte. *Schmidt's* Verfahren war folgendes: Etwa 100 Gramm des Saftes wurden mit Salpetersäure stark angesäuert und mit Silbernitrat sämmtliches Cl der Chloride und der etwa freien HCl gefällt. Dieser Niederschlag enthielt nur Chlorsilber, keine organischen Körper. Aus dem Filtrate wurde nach Entfernung des überschüssigen Silbers mit Salzsäure, eine Asche bereitet und in dieser sämmtliche Basen quantitativ bestimmt. Die aus der Wägung des Chlorsilbers sich ergebenden Salzsäuremengen waren constant grösser als das Salzsäureäquivalent der Summe sämmtlicher Basen der Asche. Hieraus ergiebt sich unumstösslich der Gehalt des Magensafts an freier HCl. Gewöhnlich, bei reinem Safte vermuthlich immer, ist die HCl die einzige freie Säure. Wurde nämlich die freie Säure durch Bestimmung der zur Neutralisation nothwendigen Menge Baryt festgestellt, und diese mit dem gefundenen HCl-Ueberschusse verglichen, so zeigte sich eine ziemlich genaue Uebereinstimmung.

Die Einwände, welche gegen die von Prout ausgegangene Annahme freier HCl im Magensafte geltend gemacht wurden, sind diese: Beim Destilliren mancher Chloride, namentlich des Chlorcaliums oder Chlormagnesiums mit vielen organischen Säuren, besonders mit Milchsäure, entweicht zuletzt HCl. Da nun im unreinen, speichelhaltigen oder mit löslichen Antheilen der Nahrung gemischten Safte, andere Säuren, und zwar hauptsächlich Milchsäure gefunden waren, so glaubte man, dass diese die HCl in *Prout's* Destillate veranlasst hätten. Ferner wurde besonders von *Lehmann* geltend gemacht, dass HCl in der Verdünnung wie im Magensafte, gleich anfangs destillire, nicht erst, wenn der Retorteninhalt anfange sich wesentlich zu concentriren, während der Magensaft nur ganz zuletzt HCl an das Destillat abgebe. Diese Thatsachen sind richtig, können aber nicht als Einwände gelten, weil die HCl in hinreichender Verdünnung von vielen organischen Körpern, besonders von solchen, die sich auch im Magensafte befinden, so lange bei der Destillation zurückgehalten wird, bis die geeignete Concentration erreicht ist. Der aus dem Verhalten des Magensaftes gegen verdünnte Oxalsäure und gegen Stärke von *Cl. Bernard* und *Barreswil* in demselben Sinne hergeleitete Einwand ist ebenfalls unzulässig, weil es sich im Magensafte nicht um reine HCl sondern um ein Gemisch derselben mit organischen Substanzen handelt, welche die Wirkungen der Säure wesentlich modificiren können. HCl von $^1/_{1000}$ verhindert nämlich die Fällung von Kalkoxalat durch Zusatz verdünnter Oxalsäure zu Chlorcalciumlösungen, und nimmt der Stärke beim Kochen die Eigenschaft durch Iod sich zu bläuen. Beide Reactionen treffen bei Verwendung von Magensaft statt der reinen Säure nicht zu — sie thun es aber auch nicht, wenn man neutralisirten Magensaft durch Zusatz von HCl auf den Säuregrad des Magensaftes bringt.

Für den reinen Magensaft darf sonach als feststehend angenommen wer-

den, dass seine saure Reaction nur von freiem HCl herrührt. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass unreiner Saft zugleich andere Säuren enthalten könne. Man hat flüchtige Säuren, Essigsäure und Buttersäure darin gefunden, und *Lehmann* fand in dem Safte von Hunden, die nur Knochen gefressen hatten, auch freie Milchsäure. Offenbar stammen diese Säuren jedoch auch Verunreinigungen, sie sind für die Kenntniss der Processe im Magen von Interesse, aber für die des Secretes der Labdrüsen ohne Bedeutung.

Die organischen Bestandtheile des Magensaftes sind nur zum Theil bekannt. Ein Theil, sogenannter Extractivstoffe, welche sich aus dem Abdampfungsrückstande in Alkohol lösen, ist völlig unbekannt. Der andere nicht lösliche Theil ist stickstoffhaltig und besteht im Wesentlichen aus zwei Körpern, aus Pepton und aus Pepsin. Das Pepton ist eine durch die Wirkung des Magensaftes aus Eiweisskörpern darstellbare Substanz, das Pepsin derjenige Körper, der als das specifische Ferment des Magensaftes betrachtet wird.

Die Zusammensetzung des Magensaftes ist nach den Analysen von *C. Schmidt* folgende:

	Speichelfreier Saft des Hundes. Mittel aus zehn Analysen.	Magensaft des Schafes.	Speichelhaltiger Magensaft vom Menschen.
Wasser	973,062	986,147	994,610
Fester Rückstand	26,938	13,853	5,390
Pepsin und Pepton	17,127	4,055	3,016
Freie Salzsäure	3,050	1,234	0,217
Chlorkalium	1,125	1,518	0,570
Chlornatrium	2,507	5,369	1,345
Chlorcalcium	0,624	0,114	0,092
Chlorammonium	0,468	0,473	—
Phosphorsaurer Kalk	1,729	0,182	
» Magnesia	0,226	0,577	0,150
» Eisen	0,082	0,331	

Die geringe Concentration des menschlichen Magensaftes und der auffallend geringe Gehalt an freier Säure erklären sich theilweise daraus, dass der Saft abgesondert wurde nach Reizung mit trocknen Erbsen. Dieselben mussten mit viel Wasser verschluckt werden, wobei zugleich viel Speichel mit in den Magen floss. — Beim Vergleiche dieser drei Analysen fällt jedoch der relativ hohe Gehalt an freier Salzsäure im Hundemagensafte, auch gegenüber dem des Schafes auf.

Wirkung des Magensaftes. Die physiologische Bedeutung des Magensaftes beruht hauptsächlich auf seinem Vermögen coagulirte unlösliche Eiweisskörper in lösliche Substanzen umzuwandeln. Eine Flocke reinen Blutfibrins

z. B. löst sich im Magensaft bei einer Temperatur von 20—35° C. unter schwacher Quellung zu einer opalescirenden Flüssigkeit auf. Da diese Auflösung in allen ihren einzelnen Stadien, der Quellung, der Loslösung kleinerer Theile, durch welche die Opalescenz bedingt wird, und der schliesslichen Bildung von Pepton für den Magensaft allein charakteristisch ist, so hat man sie als Pepsinprobe bezeichnet. Für den Erfolg dieser Probe ist es nothwendig, dass der Magensaft unverändert sei, vor Allem, dass er freie Säure enthalte, die zwar nicht allein hinreicht, das Fibrin aufzulösen, wohl aber, wenn sie zugleich die Körper enthält, welche als die organischen Substanzen des Saftes bezeichnet wurden.

Künstlicher Magensaft. Mit Hülfe der Pepsinprobe kann zunächst gezeigt werden, dass jedes Stück herauspräparirter Magenschleimhaut bei zweckmässiger Behandlung tauglich ist zur Herstellung eines künstlichen Magensaftes. *Eberle* entdeckte, dass aus dem Magen abgeschabter Schleim mit sehr verdünnter Salzsäure gemischt eine Flüssigkeit liefert, die ganz so wirkt, wie das Secret selbst. Er beobachtete ferner richtig, dass vorzugsweise der Schleim an den Mündungen der Labdrüsen eine solche specifische Flüssigkeit lieferte, während der zähe Schleim der eigentlichen Schleimdrüsen aus der Portio pylorica mit Salzsäure gemischt, eine weit schwächer wirkende Flüssigkeit gab. Was *Eberle* Magenschleim nannte, war im ersteren Falle nur theilweise wirklicher Schleim, zum grössten Theile bestand er aus den ausgedrückten oberflächlichen Zellen der Labdrüsen. Da man nun durch Maceration der Magenschleimhaut mit verdünnten Säuren eine den natürlichen Saft an Wirksamkeit weit überragende Lösung gewinnt, die zugleich viel reicher an organischen Bestandtheilen ist, auf deren Gegenwart der Erfolg der Pepsinprobe beruht, so benutzt man vorzugsweise diese, wenn man die Wirkungen das Magensaftes untersuchen will, und verwendet sie vor Allem zur Darstellung des Pepsins.

Für diesen Zweck soll der künstliche Magensaft womöglich ein vollständiges Extract der Magenschleimhaut sein, weshalb man ihn ohne Rücksicht auf Reinheit und seine theilweise davon abhängige Verdauungsfähigkeit bereitet. Verhältnissmässig sehr reinen Magensaft gewinnt man aus der Schleimhaut soeben getödteter Thiere, in welcher keine postmortale Rückwirkung des einmal secernirten Saftes gegen die Tiefen der Drüsen und bis zu den Muskelschichten hin vor sich gegangen ist, wie diess in Leichen und nicht sogleich ausgeweidetem Schlachtvieh sonst immer der Fall ist. Wird ein frischer Magen rasch geöffnet, entleert und mit kaltem Wasser gründlich abgespült, so erhält man beim Zerreiben des von der Oberfläche durch Schaben mit einem stumpfen Instrumente gewinnbaren aus Labzellen bestehenden Schleimes mit Wasser, eine kaum saure Flüssigkeit. Nach dem Zerreiben des Schleimes mit reinem Quarzsand oder Glaspulver extrahirt das Wasser in der Kälte beträchtliche Mengen der wirksamen Bestandtheile, so dass die

abfiltrirte Lösung mit wenig Säure versetzt energisch verdauend wirkt. Dieser Saft ist zugleich verhältnissmässig sehr rein, er enthält nur eine Spur von Peptonen, weil in dem zerriebenen Schleime, der weder Drüsenmembranen noch Bindegewebe und Muskeln enthält, bei der niederen Temperatur und wegen des Säuremangels keine Selbstverdauung stattfinden konnte. Viel vollständiger, als reines Wasser extrahirt allerdings kalte HCl von 0,1 pCt., die wirksamen Bestandtheile, doch nimmt sie zugleich und zwar auch ohne Erwärmen viel Eiweiss mit auf, das beim nachherigen Benutzen des Saftes bei höherer Temperatur in Verdauungsproducte umgewandelt wird. Von dem grössten Theile dieser Verunreinigungen werden solche Verdauungsflüssigkeiten gereinigt, indem man sie der Dialyse unterwirft; auf dem vegetabilischen Pergamente bleibt dann der reinere Saft zurück. Nach dem Filtriren ist der künstliche Magensaft nur sehr wenig opalescirend. Trotz der Schimmelpilze die sich unvermeidlich selbst bei stark saurer Reaction, obgleich langsamer, nach einiger Zeit immer darauf bilden, hält sich dieser künstliche Saft jahrelang, und wirkt immer wieder verdauend, wenn man ihn wieder ansäuert.

Das Pepsin wurde zuerst von *Wassmann* aus dem filtrirten wässrigen Auszuge der Magenschleimhaut zu isoliren gesucht, durch Fällung mit Bleiacetat, Zersetzung des Niederschlages mit SH und Fällung der Lösung mit Alkohol. *Frerich's* suchte es zu gewinnen durch directe Fällung des Magensaftes mit Alkohol, *C. Schmidt* durch Fällung mit Sublimat, und Entfernung des Quecksilbers aus dem Niederschlage mit SH. Es ist kein Zweifel, dass durch diese Methoden eine Substanz erhalten wird, welche in verdünnten Säuren gelöst, verdauende Wirkung, d. h. die Pepsinprobe giebt, allein eine Trennung des Pepsins von dem zweiten Antheil der stickstoffhaltigen organischen Bestandtheile des Magensaftes, von den Eiweisspeptonen desselben wird damit nicht erreicht, weil die zur Fällung benutzten Metallsalze vorzugsweise diese niederschlagen und das Pepsin dabei nur mitfällen. Erst *E. Brücke* ist diese Trennung gelungen.

Darstellung des reinen Pepsins. Als Material dient zunächst der unreine möglichst pepsinreiche künstliche Magensaft. Derselbe wird erhalten, indem man sehr fein zerkleinerte, sorgfältig von der Muscularis abpräparirte Magenschleimhaut mit beträchtlichen Mengen verdünnter, etwa fünfprocentiger Phosphorsäure bei 35° C. der Selbstverdauung unterwirft. Dabei löst sich die Schleimhaut bis auf einen unbedeutenden bräunlichen Rückstand auf, sämmtliches Pepsin geht in Lösung, und die in den Drüsen enthaltenen gelösten und festen Eiweisskörper werden in Verdauungsproducte umgewandelt. Die Gewinnung eines möglichst peptonfreien Pepsins beruht nun auf der sog. mechanischen Fällung, der das Pepsin sehr leicht zugänglich ist. Magensaft wiederholt z. B. durch Thierkohle filtrirt, verliert seinen Pepsin-

gehalt, so dass das Filtrat keine Pepsinprobe giebt. In dem phosphorsauren Magensafte wird die Fällung durch Zusatz von Kalkwasser bis zur kaum merklichen sauren Reaction erzielt. Der Niederschlag von phosphorsaurem Kalk hält fast alles Pepsin zurück, während der grösste Theil der Peptone im Filtrate gefunden wird. Verwandelt man jetzt den auf dem Filter bleibenden kleisterartigen 3 CaO PO_5 mit wenig Phosphorsäure in das sandig körnige, sog neutraleKalkphosphat 2 CaO HO PO_5 + 4 aq., so erhält man ein Filtrat, das nach dem Zusatze von wenig verdünntem HCl (0,1 pCt.) sehr energisch verdaut, aber eine sehr viel schwächere Eiweisspeptonreaction (Gelbfärbung nach dem Kochen mit NO_5 und Zusatz von NH_3) als der ursprüngliche Magensaft giebt. Nach dem Abspülen dieser Flüssigkeit vom Niederschlage kann durch weiteren Zusatz von Phosphorsäure der Rest aufgelöst, und so eine zweite Pepsinportion gewonnen werden, die eine ebenso deutliche Pepsinprobe und noch schwächere Xanthoproteïnsäurereaction giebt. Diese Flüssigkeit verdaut rascher als natürlicher Magensaft und ist bei weitem weniger mit Peptonen verunreinigt. Noch reiner wird das Pepsin erhalten, indem man den an dem Kalkniederschlage haftenden Körper einer neuen mechanischen Fällung unterwirft. Hierfür wird der Filterrückstand in verdünnter HCl gelöst, und allmählich mit einer gesättigten Lösung von Cholesterin in 4 Th. starken Alkohol und 1 Th. Aether versetzt. Das Cholesterin, das sich in Form eines feinen weissen Schlammes auf der Oberfläche absetzt, wird wiederholt mit der Flüssigkeit geschüttelt, dann auf einem Filter gesammelt, und so lange mit Wasser, mit verdünnter Essigsäure, und schliesslich wieder mit Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat weder mit Silberlösung eine Chloride anzeigende Trübung giebt, noch sauer reagirt. Jetzt wird das noch feuchte Cholesterin, dem das Pepsin anhaftet, in reinem alkoholfreien Aether gelöst, und der Aether von der untenstehenden etwas trüben Schicht abgezogen, mit neuen Quantitäten Aether behandelt, und so fort, bis die letzte dünne Aetherschicht auf der wässrigen Lösung beim Verdunsten keine Cholesterinkrystalle mehr ausscheidet. Die wässrige Flüssigkeit hinterlässt auf dem Filter eine kleine Menge schleimiger Substanz, filtrirt aber ganz klar. Dieses wie reines Wasser aussehende Filtrat, ist eine concentrirte reine Pepsinlösung, denn erstens zeigt sie eine ganze Reihe von Reactionen nicht, welche der unreine Eiweisspeptonhaltige Magensaft giebt, und zweitens verdaut sie nach dem Ansäuern äusserst energisch. Beim Verdunsten an der Luft hinterlässt sie einen grauweissen, amorphen, nicht hygroskopischen stickstoffhaltigen Körper, der sich in Wasser ziemlich schwer löst, leichter in verdünnten Säuren, mit welchen er wieder die Pepsinprobe giebt.

Da man das Pepsin nicht krystallisiren kann, und auch wohl keine chemische Verbindung derselben mit anderen Körpern darstellen kann, so bleibt es zweifelhaft, ob es ein ganz reiner Körper sei. Jedenfalls aber ist dieses

Brücke'sche Pepsin um vieles reiner, als das früher dargestellte. Die Reactionen, welche diess beweisen, sind folgende: Seine Lösung wird nur durch Platinchlorid, neutrales und basisches Bleiacetat gefällt, nicht durch concentrirte Salpetersäure, Iod, Tannin und Quecksilberchlorid. Da das *Schmidt*'sche Pepsin durch Fällung mit Sublimat dargestellt war, und *Schwann's* sowohl als *Wasmann's* Pepsin ebenfalls durch Sublimat fällbar waren, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass *Brücke's* Pepsin erheblich reiner ist. Die einzige Eiweissreaction, welche dem Pepsin noch anhaftet, besteht in einer äusserst geringen gelblichen Färbung, welche die Lösung nach dem Kochen mit NO^5 auf NH_3 Zusatz annimmt. Durch die *Brücke*'schen Versuche ist zugleich festgestellt, dass nur der Pepsingehalt und nicht die Gegenwart von Körpern, welche Eiweissreactionen geben, dem natürlichen, wie dem künstlichen Magensafte Verdauungsvermögen verleiht.

Das Pepsin des Handels, das jetzt als Medicament benutzt wird, ist entweder nur abgeschabter und getrockneter Magenschleim und besteht dann hauptsächlich aus aneinanderklebenden Labzellen, oder es ist ein milchsäurehaltiges Gemisch von Peptonen, Pepsin und Stärke (französisches Pepsin). Nur das Erstere erfordert beim Gebrauche Säurezusatz. Das französische Pepsin wird im Grossen durch Fällung künstlichen Magensaftes mit basischem Bleiacetat, Zersetzung des gewaschenen Niederschlages mit Schwefelwasserstoff und vorsichtiges Eindampfen des mit Milchsäure versetzten Filtrates vom Schwefelblei, unter 40° C. bis zur Syrupsconsistenz bereitet. Zur Dosirung und Aufbewahrung wird die bräunliche Masse mit so viel Stärke zerrieben, dass ein weisses, hygroskopisches Pulver entsteht. Trotz des grossen Ueberschusses an Stärkekörnern, denen die Pepsinmilchsäuremischung nur anhaftet, ist das Präparat ausserordentlich wirksam.

Wirkung des Pepsins. Das Pepsin löst nur bei Gegenwart freier Säure unlösliche Eiweisskörper auf. Eine neutrale reine Lösung, oder neutralisirter Magensaft verändern Fibrinflocken gar nicht, Zusatz von Alkalien bringt nur eine Quellung hervor, aber von Auflösung ist nicht eher etwas zu bemerken, als bis der Alkaligehalt allein, ohne Pepsin, hinreicht zur Lösung. Nach dem Wiederansäuern dieser Lösungen kehrt die Wirksamkeit indessen zurück. Wenn auch die Salzsäure unter gewöhnlichen Verhältnissen mit dem Pepsin aus den Labdrüsen abgesondert wird, so ist doch ausser dieser auch jede andere freie Säure fähig verdauungsfähige Gemische zu geben, nur ist der Minimal- und Maximalgehalt, bei welchen noch deutliche Verdauung bemerkbar ist, bei den einzelnen Säuren verschieden. Bei Versuchen hierüber ist zu berücksichtigen, dass nicht die Säure allein auch ohne das Pepsin dieselbe Wirkung ausübe. Zu dem Ende ist stets die erhaltene Lösung zu untersuchen, ob sie durch Neutralisation so vollständig gefällt wird, dass das Filtrat von diesem Niederschlage keine beträchtliche Xanthoproteïn-

reaction mehr giebt. Saure Pepsinlösungen, die soeben eine Fibrinflocke gelöst haben, geben zwar bei genauer Neutralisation auch eine Fällung, aber das Filtrat ist sehr reich an nicht mehr coagulirbarem Eiweiss, an Pepton, während die einfachen Säurelösungen des Fibrins, wenn sie neutralisirt worden, auch vollständig gefällt sind. Salzsäure, Schwefelsäure wirken mit Pepsin energisch von 0,1 — etwa 7 pCt., gewöhnliche Phosphorsäure von 0,2—12 pCt., Salpetersäure von 0,1—5 pCt., Essigsäure, Milchsäure und Oxalsäure nicht unter 1 pCt. am besten bei 5 pCt. Saures phosphorsaures Natron wirkt garnicht.

Vom Einflusse der Quellung auf die Verdauung. Bei fast allen Pepsinproben sieht man die Fibrinflocke zuerst stark aufquellen, wie in der Säure ohne Pepsin, und dann erst die Auflösung erfolgen. Es ist die Frage, ob die Quellung ein nothwendiger vorbereitender Act sei für die Auflösung. Man kann das Fibrin so fest mit einem Leinenfaden umwickeln, dass die ganze Masse an der Quellung verhindert wird, und dennoch tritt Verdauung ein. Offenbar kann aber hier die Quellung schichtweise eintreten, und sich allmählich fortpflanzen, wenn eine gequollene Schicht nach der andern gelöst ist. Durch tropfenweises Zusetzen concentrirter Salzlösungen lässt sich ebenfalls jede äusserlich sichtbare Quellung vermeiden, ohne dass die Verdauungsfähigkeit, anders als der Geschwindigkeit nach, beschränkt würde. Merkwürdigerweise bleiben dann aber leere Hülsen von der Gestalt der Fibrinflocken zurück, die beim Umschütteln in sehr feine Körnchen zerstieben, und sich nachträglich kaum auflösen. Dieser Umstand macht es sehr wahrscheinlich, dass auch hier die Quellung nicht ausgeschlossen blieb. Der Zusatz der Salzlösung verhindert hier vielleicht nur die Quellung der Oberflächen, weil das Salz nicht tiefer eindringen kann. Nachdem unter der nicht gequollenen Schicht das quellbar gebliebene Fibrin schichtweise der Auflösung unterlag, kann der harte Mantel zurückgeblieben sein. Endlich sieht man, dass sehr pepsinreiche Flüssigkeiten so rasch das Fibrin lösen, dass die Quellung überhaupt kaum bemerkbar wird. So sehr diese Thatsachen für die Löslichkeit ohne Quellung zu sprechen scheinen, so liefert doch keine derselben den ganz einwandfreien Beweis, dass die Quellung nicht doch nothwendige Vorbedingung für die Verdauung sei. Das Fibrin schmilzt bei der Pepsinprobe nicht einfach ab, wie ein homogener löslicher Körper, sondern es zerfällt in viele sehr kleine Flocken, die immer weiter zerfallen und die Flüssigkeit trüben. Selbst nach ganz vollendeter Verdauung ist die Lösung nicht ganz frei von Opalescenz, doch sind die kleinen unlöslichen Körper, die das Licht aus dem Innern der Flüssigkeit reflectiren, nicht filtrirbar und mikroskopisch nicht erkennbar.

Eine beliebig kleine Menge von Pepsin kann die Verdauung beliebig grosser Mengen von Fibrin bewirken. In einer Verdauungsflüssigkeit wird durch überschüssiges Fibrin die Grenze der Verdauungsfähigkeit sehr bald erreicht, so

dass neu hinzugefügte Fibrinflocken aufquellen, ohne sich zu lösen. Bei ausreichendem Säuregehalt genügt dann Verdünnung mit Wasser um eine zweite Verdauung einzuleiten, und wenn diese dann wieder beendet ist, kann durch Zusatz neuer Säure die dritte Verdauung eingeleitet werden. Auch diese schreitet dann nach einiger Zeit nicht weiter fort, und beginnt erst wieder, wenn abermals Wasser zugesetzt wird. Das beste Mittel, die Verdauung immer weiter zu treiben besteht sonach im Zusetzen verdünnter Säuren, wodurch in der That bei einer ursprünglich sehr kleinen Pepsinmenge erstaunliche Quantitäten Fibrin, anscheinend bis ins Unbegrenzte fort, verdaut werden können; nur bemerkt man, dass die Geschwindigkeit der Verdauung mit zunehmender Verdünnung abnimmt. Das Pepsin wird demnach offenbar bei dem Verdauungsacte nicht verändert oder zerstört, was ausserdem noch daraus erhellt, dass man aus solchen Fibrinlösungen nach dem *Brücke*'schen Verfahren immer wieder Pepsin darstellen kann. Der Reichthum einer Flüssigkeit an Pepsin ist folglich auch nicht abzuschätzen an dem Gewichte von Fibrin, welches aufgelöst wird, sondern er ergiebt sich nur aus der Zeit, in der die Auflösung erfolgt. Um daher zu bestimmen, wie viel mehr Pepsin eine Flüssigkeit enthält als eine andere, muss man zunächst sehen, wie lange die Erstere als Norm dienende etwa auf einen Würfel von geronnenem Eiweiss bei bestimmter Temperatur und bestimmtem Säuregehalt einzuwirken braucht, bis er gelöst ist; dann muss die andere Flüssigkeit auf denselben Säuregrad gebracht, und ebenfalls die Zeit bestimmt werden, innerhalb welcher sie einen ebenso grossen Eiweisswürfel auflöst. Man wählt dabei als willkürliche Einheit eine sehr pepsinarme Lösung, und sieht zu, mit wieviel Volumen einer stets gleichen Säuremischung (0,1 pCt. HCl) die zu untersuchende Flüssigkeit versetzt werden muss, bis sie mit derselben Langsamkeit verdaut wie jene. Die Säurevolumina geben dann an, um wie viel mal die Flüssigkeit den Pepsingehalt der Normallösung übersteigt. Auf die Geschwindigkeit der Verdauung ist nämlich ausser dem Pepsingehalt noch der Säuregrad von Einfluss. HCl von 0,1 pCt. scheint die am schnellsten wirkende Verdauungsflüssigkeit mit minimalen Mengen reinen Pepsins zu liefern. Endlich ist die Temperatur von sehr wesentlichem Einflusse: bei 35° C. geht die Verdauung am geschwindesten vor sich, unter + 5° C. scheint sie gar nicht einzutreten. Ueber 60° C. erhitzt, verliert das gelöste Pepsin seine specifische Wirksamkeit, ebenso durch einen grossen Ueberschuss von Alkohol, Mineralsäuren, besonders Salpetersäure und ätzenden Alkalien. In den beiden letzteren Fällen stellt Neutralisation die Wirksamkeit nicht wieder her. Diese vollständigen Zerstörungen des Pepsins müssen unterschieden werden von Einflüssen, die das Verdauungsvermögen der Lösungen nur vorübergehend stören. So kann z. B. die Verdauung bei etwa 10 pCt. HCl ganz ausbleiben und beim Verdünnen erst beginnen, und ebenso kann mässiger Alkalizusatz wirken. Gewöhnlich und vermuthlich

auch innerhalb der physiologischen Bedingungen ist es die Anhäufung verdauter Substanz, die dem Fortschreiten des Processes ein Hinderniss setzt.

Bringt man eine von überschüssigem unverdautem Fibrin abfiltrirte Verdauungsflüssigkeit auf eine Membran von vegetabilischem Pergament, in einen sog. Dialysor, den man auf Wasser schwimmen lässt, so diffundirt der grösste Theil der Peptone in das Wasser, während das Pepsin auf der Membran zurückbleibt. Die während des Diffusionsprocesses wasserreicher gewordene Lösung löst dann nach dem Verdunsten auf ihr ursprüngliches Volumen und Herstellung ihres anfänglichen Säuregrades fast genau ebenso viel Fibrin auf, als sie schon einmal gelöst enthielt. Die Peptone sind es folglich, welche die Verdauung hinderten.

Theorie der Pepsinverdauung. Für jede Pepsinverdauung sind zwei Dinge nothwendig. 1, Pepsin und 2, freie Säuren, und offenbar ist diejenige Mischung beider am wirksamsten, welche diese Körper in einem bestimmten Verhältnisse enthält. *C. Schmidt* nahm an, dass das Pepsin mit den Säuren z. B. mit HCl eine gepaarte Verbindung etwa wie die Stärke z. B. mit der Schwefelsäure, eingehe, die beim Kochen zerfallen solle in ihre Bestandtheile d. h. in Pepsin, das sich ausscheidet und in freie Salzsäure. *Schmidt* hielt dabei das Coagulat, das zuweilen im gekochten Magensafte entsteht, für ausgefälltes Pepsin. Bei der Verdauung sollten nun Verbindungen der Chlorpepsinwasserstoffsäure mit den Eiweisskörpern entstehen, die so lange sich weiter bildeten, als noch von dieser Säure etwas varhanden sei. Nach Erreichung dieses Punctes wäre die Verdauung beendet und könnte nur wieder beginnen, wenn durch neue Salzsäure die entstandenen Verbindungen wieder zerlegt würden unter Freiwerden der Chlorpepsinwasserstoffsäure, wobei der nun verdaute Eiweisskörper eine Verbindung mit der zugesetzten Säure eingehe. Die *Schmidt*'sche Hypothese hat wenige Anhänger gefunden, weil man mit Recht einwendete, dass erstens beim Kochen des Magensaftes kein unverändertes Pepsin ausfalle, das vielmehr für immer vernichtet werde, und weil zweitens das verdaute Eiweiss nicht eine einfache Verbindung mit der überschüssigen Säure bilde, da es durch Neutralisation, nicht wie ursprüngliches Eiweiss, nur zum kleinsten Theile gefällt werde, sondern sich in einen neuen Körper, das Pepton umwandle. Wenn man sich in neuester Zeit der Hypothese von der Pepsinchlorwasserstoffsäure wieder zugewendet hat, so ist man dabei stillschweigend von einer Modification derselben ausgegangen, die das Pepsin zugleich als ein nur in saurer Lösung wirksames Ferment anerkennt. Die Pepsinchlorwasserstoffsäure, oder das Pepsin mit irgend einer andern Säure gepaart, würde demnach bei der Verdauung die Säure an das Fibrin abgeben, die dasselbe (vielleicht in statu nascenti) in Pepton verwandeln würde, während freies Pepsin zurückbleibe, neuer Säure harrend, um wieder wirksam werden zu können. In dieser Form ist die Hypo-

diese mehr als eine blosse Umschreibung des Vorganges, denn sie erklärt alle Erscheinungen, die man bei der Verdauung beobachtet. Sie erklärt, weshalb bei genau ausreichendem Säuregrade, ausser dem Wasser auch noch Säure zugesetzt werden muss, um die Verdauung wieder einzuleiten, sie erklärt, wie eine und dieselbe Menge Pepsin bis ins Unbegrenzte fort immer neue Mengen Fibrin in Pepton verwandeln kann, sie erklärt, weshalb eine neutrale Pepsinlösung unter keinen Umständen Fibrin zu lösen vermag, und sie erklärt besonders, weshalb die Säure neben dem Pepsin ganz andere Wirkungen zeigt, als wenn sie allein wirkt. Für das Letztere giebt es zahlreiche Belege. Wie schon erwähnt verhindert das Pepsin die Lösung des oxalsauren Kalks, und eine HCl die zugleich Pepsin enthält, verhält sich z. B. zu Gemischen von organischen und unorganischen Substanzen ganz anders als die HCl allein. Knochen geben an die letztere wie allbekannt zuerst ihre Kalksalze ab mit Hinterlassung aschenarmen Leims; in Magensaft verlieren die Knochen zuerst den Leim und werden brüchig, weil eine an Kalksalzen reichere Substanz zurückbleibt. Mehr als eine Hypothese ist die Pepsinchlorwasserstoffsäure natürlich nicht. Es sollten Versuche gemacht werden, sie selbst oder ihre Salze darzustellen.

Die von *Brücke* gefundenen constanten Eigenschaften des Pepsins und die Erhaltung aller dieser Eigenschaften während der Verdauung, widerlegt eine ältere Theorie, nach welcher der Magensaft einer in fortwährender Bewegung und Umwandlung begriffenen Substanz seine Wirkung verdanke, die eben in einer auf das Fibrin mitgetheilten Bewegung bestehen sollte. Von einer Substanz anzunehmen, dass sie sich von selbst fortwährend zersetze, ist widersinnig, und die fortwährende Umwandlung widerspricht gerade den Voraussetzungen, nach welchen der Begriff eines chemischen Körpers gebildet wurde. Der Verdauungsact ist eine Bewegung und Umwandlung, der verdauende Körper nimmer. Weniger seiner specifischen Wirkungen wegen, nennen wir das Pepsin ein chemisches Ferment, sondern weil es während derselben keine Veränderungen erleidet.

Die Theorie der Absonderung des Pepsins und der Säure kann sich nicht erstrecken auf die Ausstossung des Saftes aus den Labdrüsen, da von diesem Vorgange nur im Allgemeinen bekannt ist, dass er reflectorisch auf Reizungen der sensiblen Nerven der Schleimhaut erfolgt. Nur die Bildung des Pepsins und der freien HCl kommen hier in Frage. Angesichts der Erfahrung, dass manche Thiere gewisse intensiv saure Flüssigkeiten bilden, wie z. B. die Ameisen, welche freie Ameisensäure enthalten, und wie die Raubschnecke Dolium galea, welche nach *Joh. Müller's* merkwürdiger Beobachtung einen intensiv sauren Speichel secernirt, der eine Marmorplatte unter heftigem Aufbrausen anätzte, sollte es nicht so sehr auffallen, dass die Labdrüsen aller Thiere freie Salzsäure ausstossen. Bei Dolium galea wird der Speichel, der nach *Bödeker* 4 pCt. freier Salz- und Schwefelsäure enthält, auch

aus zweifellos alkalischem Blute gebildet, wie die Salzsäure aus dem alkalischen Materiale entsteht, das die Blutgefässe den Drüsen des Magens zuführen. Aus welchen Bestandtheilen des Blutes diese HCl stammt, wissen wir nicht, wir dürfen nur vermuthen, dass sie einer Spaltung der Chloride ihren Ursprung verdankt. Nach den Untersuchungen von *Brücke* geht dieser Process erst vor sich an der Oberfläche der Labdrüsen; hier ist die Bildungsstätte der freien Säure. Dieselbe scheint von der Ernährung durch das Blut und von nervösen Einflüssen unabhängig vor sich gehen zu können, weil die Drüsenhaut des Magens auch nach dem Tode, isolirt, fein zerkleinert und von aller freien Säure durch Waschen befreit, fortfährt neue Säure zu bilden. Da die Drüsen einen Kupferoxyd reducirenden Körper, vielleicht Zucker, enthalten, so kann diese Säure Milchsäure sein, die indessen wie gezeigt, keineswegs ein Bestandtheil des normalen Secretes ist. Allein man kann sich vorstellen, dass eine organische Säure innerhalb der complicirten in der lebenden Drüsenzelle bestehenden Bedingungen, die Chloride zersetze, um so mehr, seit von *Mulder* gezeigt ist, dass im Seewasser unter dem Einflusse organischer Substanzen durch Zersetzung besonders des Chlormagnesiums freie Salzsäure erscheint. Das Pepsin ist schon in den tiefsten Zellenlagen der Drüse unabhängig von der Säure enthalten, denn der mit der Scheere abgetragene Fundus der Labdrüsen des Vogelmagens, der alkalisch reagirt, liefert mit HCl 0,1 pCt. zerrieben ein ganz deutlich verdauendes Extract. Die Ansicht, dass die Labdrüsen sich nur bei Gegenwart bestimmter anderer chemischer Substanzen im Körper oder im Blute mit Pepsin laden, ist unerwiesen. *M. Schiff*, der behauptete, dass die Magenschleimhaut verhungerter Thiere keinen wirksamen künstlichen Magensaft liefere, giebt an, dass nach der Aufnahme von Dextrin, bei sonst mangelnder Ernährung, eine wirksame Schleimhaut erhalten werde. Die Verdauung solle unter Mitwirkung von Dextrin beim Kaninchen so ungewöhnlich energisch verlaufen, dass der Magen sich vollständig entleere, was sonst nie gefunden wird. Das Letztere kann indessen nur von ungewöhnlichen Bewegungen der Muscularis des Magens herrühren, unmöglich von verstärkter Verdauung, da der Kaninchenmagen eben immer überhaupt in Magensaft unverdauliche Reste, Cellulose etc. enthält. Die Unwirksamkeit eines Infuses der Magenschleimhaut, welche die Vorbedingung der angestrebten Beweisführung sein würde, hat endlich nachweislich ihren Grund nicht in dem Mangel an Pepsin, sondern in dem Mangel an Säure. Wird eine Kaninchenmagenschleimhaut nach *Schiff* mit genau 100 Cub.-Cent. HO extrahirt, so hängt die Wirksamkeit der Lösung ab von der Menge freier Säure, die in den Drüsenmündungen enthalten ist, von der Menge gleichzeitig vorhandener Peptone und endlich von dem Pepsin. Das Letztere ist nun immer in den Drüsen, auch bei verhungerten Kaninchen, Hunden etc. enthalten, und zwar durch die vorgeschriebenen 100 Cub.-Cent. Wasser extrahirbar, da das Filtrat dieses Extractes,

das übrigens nie verdaut, auch bei in der Verdauung getödteten Thieren nicht, wenn die Schleimhaut nicht reichlich mit schon ausgestossenem Saft bedeckt war, sogleich wirksam wird, nachdem etwas Salzsäure zugesetzt worden. Die Versuche von *Schiff* möchten deshalb eher auf eine Betheiligung des Dextrins an der Säurebildung zu beziehen sein. Die Ausführung freier Säure aus den Labdrüsen legt den Gedanken nahe, nach den übrig gebliebenen freien Basen zu suchen. Die Behauptung von *Bence Jones*, dass den Säuremengen des Magensaftes und den Perioden seiner Absonderung entsprechend die saure Reaction des Harns abnehme, steht die entgegengesetzte Angabe von *Ch. Lehmann* gegenüber. *Meissner's* Gedanke, dass durch das Pankreas eine antagonistische Alkaliausscheidung stattfinde, verdient die eingehendeste experimentelle Prüfung. Die Frage endlich, warum der Magensaft nicht seine eigene Ursprungsstätte verdaue, findet in dem constanten Auftreten der Peptone im normalen Safte eine unvermuthete Beantwortung. Diese Peptone können nur aus den oberflächlichen Labzellen stammen. Wenn auch der fliessende Magensaft keine bemerkbaren geformten Bestandtheile enthält, so sieht man doch in der Schleimdecke, die ihn nach der Absonderung bedeckt, immer die augenscheinlichsten Labzellen in den verschiedensten Stadien der Selbstverdauung. Offenbar kann dieser Untergang der oberflächlichen Drüsenzellen, der ein Nachwachsen neuer Elemente aus dem Drüsenfundus erfordert, nur an der Oberfläche vor sich gehen, weil die Drüse in der Tiefe nicht sauer reagirt, ihr Pepsin dort also nicht zur Wirkung gelangen kann. Die Antwort auf die Frage nach dem Nichteintreten der Selbstverdauung während des Lebens lautet also etwas modificirt so, wie sie schon von den älteren Physiologen gegeben wurde: es ist die Zufuhr alkalischen Bildungsmaterials aus den Ernährungssäften, welche das Rückwärtsgreifen des Magensaftes verhindert. Hiergegen kann nicht eingewendet werden, dass den Magen ein besonderes Epithel schütze, denn die Drüsenmündungen sind erstens frei von einem specifischen Epithel, und das Cylinderepithel des Magens löst sich nachweislich mit Hinterlassung kleiner Kernrudimente im Safte des eigenen Magens ausserhalb des Körpers auf. Wenn man gegen die Zulässigkeit dieser Schlussfolgerung weiter einwendet, dass mit Epithel überzogene Glieder von lebenden Fröschen, Schlangen und Eidechsenschwänze, die auch von alkalischem Blute einen Nachschub an alkalischem Ernährungsmaterial erhalten, durch die Fistel in den Magen eingeführt, sich dennoch auflösen, so ist zu bedenken, in welchem überwiegenden Verhältnisse die über die Theile ergossene Säuremenge des Magensaftes zu dem gesammten alkalischen Blute steht, das der ganze Körper so kleiner Thiere zu liefern vermag. Endlich wird noch behauptet, dass der Magensaft eines Hundes z. B., in dessen Pleura eingespritzt, dort Aetzungen hervorbringe, die einer wirklichen Verdauung der Oberflächen gleichkomme. Der Nachweis wirklicher Verdauung ist jedoch in diesem Falle nicht geführt,

und wenn sie stattfindet, so wird sie doch sicher sogleich erlöschen, nachdem der eingespritzte Saft durch Diffusion vom Blute aus, oder durch das unvermeidliche Transsudat neutralisirt ist, was nicht ausbleiben kann. Ueberdies ist durch *Pavy's* sinnreichen Versuch, einzelne Arterien des Magens zu unterbinden, der factische Beweis geliefert, dass Entziehung der Bluteirculation an beschränkten Stellen des Magens genügt, die Selbstverdauung schon während des Lebens herbeizuführen. Die operirten Thiere bekamen durchbrechende Magengeschwüre.

Die Verdauung der Eiweisskörper.

Die ältere Physiologie war so sehr gewöhnt den Magen als das grosse Centralorgan der Verdauung zu betrachten, dass sich namentlich der Ausdruck »Verdauung der Eiweisskörper« als gleichbedeutend mit Pepsinverdauung gebildet hat. Nur von der Pepsinverdauung soll hier die Rede sein. Sowohl für künstliche Verdauungsversuche wie für die Verdauung der Nahrungsmittel im lebenden Organismus kommen folgende Hauptrepräsentanten der Eiweisskörper in Betracht.

a) Das in Salzen gelöste, beim Sieden gerinnbare, gewöhnliche Eiweiss (des Blutserums, des Eierweisses und des löslichen eiweisshaltigen Theiles thierischer und pflanzlicher Gewebe).
b) Das in der Siedehitze hieraus ausgeschiedene coagulirte Eiweiss.
c) Das Syntonin- (Acidalbumin) und das Kalialbuminat. Ersteres nur künstlich gebildet durch Säuren aus allen Eiweisskörpern, Letzteres ebenso vorzugsweise mit ätzenden Alkalien daraus dargestellt, aber auch natürlich vorkommend, besonders in der Milch.
d) Das Fibrin (durch wechselseitige Einwirkung zweier Globulinmodificationen, der fibrinoplastischen und der fibrinogenen Substanz *A. Schmidt's*, aus Blut, Lymphe und serösen Flüssigkeiten darstellbar) und das Myosin (Gerinnsel aus der Muskelsubstanz).
e) Der Kleber (unlöslicher Theil des Pflanzeneiweisses).

Alle diese Stoffe enthalten

C	52,7	bis	54,5	pCt.
H	6,9	,,	7,3	,,
N	15,4	,,	16,5	,,
O	20,9	,,	23,5	,,
S	0,8	,,	1,6	,,

Sie sind durch ihre procentische Zusammensetzung anscheinend kaum verschieden, sondern nur in ihren Reactionen und in ihrer specifischen Drehung für den polarisirten Lichtstrahl, den sie nach links ablenken.

Die Verdauungsproducte, Peptone. *Fibrinverdauung.* Wir beginnen mit der Verdauung des Fibrins, die schon bei der Pepsinprobe berührt wurde. Das Fibrin wird durch Schlagen des Blutes vor der Gerinnung, als ein fasriger, vorzugsweise nach einer Richtung spaltbarer Körper gewonnen und durch Waschen mit Wasser von Blutfarbstoff gereinigt; reiner und schneeweiss erhält man es aus Blutplasma. Für die Pepsinprobe muss es vorher mit siedendem Wasser behandelt werden. In verdünnten Säuren quillt das Fibrin zu einer glasartig durchsichtigen Gallerte auf; Auflösung wird erst nach Tagen bei 20° C. oder in kürzerer Zeit bei über 60° C. wahrgenommen. In Verdauungsversuchen, bei welchen die Temperatur nie über 40° C. steigen darf, ist deshalb keine Auflösung durch die Säure des Magensaftes allein zu befürchten. Alle Verdauungsversuche sollen sogleich mit einem Ueberschusse von sehr wirksamen Magensafte angestellt werden. Nach der Auflösung des Fibrins ist auch die filtrirte Lösung anfangs stark opalescirend, nach längerer Fortwirkung im Filtrate nimmt indess diese Trübung bis auf eine nur in sehr dicken Schichten sichtbare Spur ab. Die jetzt erhaltene Lösung wird beim Kochen nicht getrübt, wohl aber beim Kochen mit concentrirten neutralen Alkalisalzlösungen, ebenso von concentrirter Salpetersäure, von Essigsäure und Ferrocyankalium, und durch Neutralisation entsteht aus der anfänglichen Trübung ein allmählich zu Boden fallender flockiger Niederschlag, der auf dem Filter eine gallertige zusammenhängende Membran bildet. Dieser Niederschlag ist leicht löslich in verdünnter Säure und Alkalien und verhält sich in jeder Beziehung wie Syntonin, d. i. wie das Neutralisationspräcipitat aus sauren Myosinlösungen, aus allen sauren in der Hitze nicht gerinnbaren Eiweisslösungen, und aus der Lösung, welche verdünnte Säure nach tagelanger Einwirkung oder bei höherer Temperatur aus dem Fibrin bildet. Unter Beihülfe des Pepsins hat also die Säure aus dem Fibrin in sehr kurzer Zeit und bei niederer Temperatur einen Körper gebildet, der sonst nur in langer Zeit oder über 60° C. entsteht. Die Syntoninbildung bei der Verdauung wurde zuerst von *Th. Schwann* und von *Mulder* bemerkt, von *Meissner* weiter untersucht und als Spaltungsprocess der Eiweisskörper aufgefasst, dessen Producte Syntonin (Parapepton), und eine Anzahl anderer gleich zu erörternder Stoffe sein würden. Das Syntonin entsteht überall da in grosser Menge, wo ein pepsinarmer Magensaft, oder endlich da, wo pepsinreicher Saft zu kurze Zeit einwirkte. Aus allen diesen Gründen muss ein Verdauungsgemisch im Anfange andere Reactionen, als später geben.

Nach *Brücke* giebt ein wirksamer Magensaft in ausreichendem Ueberschuss und bei genügender Temperatur auf Fibrin wirkend, endlich eine Lösung von constant bleibenden Reactionen, die nur einen Eiweisskörper, das Pepton enthält, nicht mehrere durch Fällungsmethoden von einander trennbare.

Als einzelne Stadien der Verdauung scheidet *Brücke* nur folgende: Im Anfange bildet sich aus ungekochtem Fibrin neben wenig Pepton hauptsächlich Syntonin, das durch Neutralisation fällt; in dem Filtrate hiervon ist ein beim Sieden gerinnbarer Körper enthalten, der als ein im Fibrin eingeschlossener und der Umwandlung in Pepton entgangener noch coagulabler Eiweisskörper angesehen wird. Die Existenz des Letzteren wird sehr wahrscheinlich, weil das Fibrin beim Kochen erstens beträchtlich härter wird und schrumpft, und weil der durch Hitze coagulable Körper in der Verdauungsflüssigkeit gekochten Fibrins fehlt. Das anfänglich gebildete Syntonin wird schliesslich vollständig in Pepton umgewandelt, so dass kein Neutralisationspräcipitat mehr entsteht. Hierin stimmen *Brücke's* und *Mulder's* Angaben überein, obgleich zugegeben wird, dass die Verdauung sehr lange währen muss, oft tagelang, bis dieser Punct erreicht ist.

Meissner, welcher die anfängliche Entstehung eines noch weiter verdaulichen nur in Säure gelösten und seiner Unlöslichkeit in Wasser wegen durch Neutralisation fällbaren Körpers, nicht leugnet, behauptet dagegen, dass anfangs ein Theil, später die ganze Fällung aus einem besonderen Körper bestehe, der zwar in allen Reactionen vollständig mit dem Syntonin übereinstimmt, allein mit Ausnahme der Verdauungsfähigkeit. Dieser Körper ist das sogen. Parapepton, das unter keiner Bedingung durch Pepsinchlorwasserstoff weiter verändert werden, namentlich nicht in Pepton übergehen soll.

Bei fortgesetzter Verdauung wird ein Theil des Parapeptons unlöslich für Magensaft von 0,2 % HCl, es entsteht ein Niederschlag, der sich nur in stärkeren Säuren wieder löst (Dyspepton). Aus dem neutralen Filtrate vom Parapepton fällt beim Wiederansäuern bis unter 0,1 pCt. HCl zuweilen ein Körper aus: das Metapepton. Die auch hiervon getrennte Flüssigkeit kann nach *Meissner* drei Peptone enthalten: das a–Pepton, wenn sie durch conc. Salpetersäure und durch Ferrocyankalium in schwacher Essigsäure gefällt wird, das b–Pepton, wenn sie durch Salpetersäure nicht, durch Ferrocyankalium nur in stark essigsaurer Lösung sich trübt, das c–Pepton, wenn sie weder durch Salpetersäure noch durch Essigsäure und Ferrocyankalium getrübt wird. Das Metapepton kann übrigens schliesslich verschwinden und in Peptone, nämlich b– und c–Pepton übergehen, die indessen bisher nicht isolirt von einander geprüft werden konnten.

Nach *Meissner's* Auffassung würde der Verdauungsprocess in Folgendem bestehen. Die HCl erzeugt zunächst eine einfache Lösung, wie sonst bei höherer Temperatur, jedoch langsamer im Verein mit Pepsin, als wenn sie allein wirkt (S. unten beim löslichen Eiweiss). Der gelöste Körper ist unter allen Umständen, einerlei ob das Verdauungsobject selbst vorher löslich war oder nicht, ein in Wasser unlöslicher Körper. Dieser zerfällt, und spaltet sich vornehmlich in zwei Körper, in Parapepton und in (a– b– und

c–) Pepton. Dyspepton ist nur unlöslich gewordenes Parapepton, das Metapepton ein noch nicht vollständig in Pepton übergegangener Körper, kein definitives Spaltungsproduct.

Diese Spaltung der Eiweisskörper und speciell auch des Fibrins ist nach *Meissner* kein Process, der nur allein durch Pepsinchlorwasserstoff erzeugt werden kann, kein Vorgang, der seines gleichen sonst nirgends fände, sondern ein Vorgang, der auch durch andere Mittel, z. B. durch tagelanges Sieden mit Wasser eintritt. In dem kochenden Wasser bleibt ein gelblicher Körper ungelöst, der ganz unverdaulich, und auch für schwächere Säure unlöslich gewordenes Parapepton, sog. Dyspepton ist. Aus dem gelösten Theile fällt durch schwaches Ansäuern Metapepton aus, und b– und c–Pepton bleiben übrig. Das Metapepton wird durch Kochen mit Wasser nicht weiter verändert, giebt aber beim Verdauen mit Magensaft das eine noch fehlende Spaltungsproduct: das a–Pepton.

Zwischen den sehr positiven Angaben von *Meissner* und denen *Brücke's* findet sich ein vor der Hand nicht erklärlicher Widerspruch. Eigene Versuche schienen mir für die *Brücke*'sche Ansicht zu sprechen, obgleich nicht geleugnet werden soll, dass nur sehr energisch wirkender Saft, und auch dieser häufig erst nach sehr langer Einwirkung das Parapepton vollständig verdaute. Wäre die Verdaulichkeit für das Parapepton aller Eiweisskörper nachgewiesen, so würde natürlich jeder Grund wegfallen, diesen Körper noch von dem Syntonin zu trennen.

Die Verdauung des flüssigen Eiweisses. Dieses Eiweiss kann nicht verdaut werden, ohne vorher in Syntonin überzugehen. Es erleidet zunächst ganz genau dieselbe Umwandlung unter dem Einflusse der Säure, wie alle festen Eiweisskörper, nach *Meissner* jedoch im Magensafte sehr viel langsamer, als in der reinen Säure. Versetzt man Eiweiss mit HCl von 0,2 pCt. und filtrirt von dem entstandenen Niederschlage rasch ab, so coagulirt das saure Filtrat noch beim Sieden. Die Flüssigkeit braucht aber nur 10 Minuten in der Wärme zu stehen, um die Gerinnbarkeit vollständig einzubüssen. Die Lösung wird dann durch Neutralisation gefällt, weil alles Eiweiss in Syntonin umgewandelt ist. Wird derselbe Versuch mit gleichen relativen Mengen, nur mit dem Zusatze von Pepsin angestellt, so gerinnt die Flüssigkeit nach 10 Min. noch, wenn sie gekocht wird. Wir haben hier folglich den schon vorhin erörterten Fall wieder, dass, abgesehen von aller specifischen Verdauung, die HCl mit Pepsin ganz anders wirkt, als ohne dasselbe, worin *Meissner* mit Recht einen Anhalt für die *Schmidt*'sche Hypothese der Pepsinchlorwasserstoffsäure sieht. — Die eigentliche Verdauung des Eierweisses dauert länger, als die irgend eines andern Eiweisskörpers. Nicht gekochtes rohes Eiweiss, gleichviel aus welchen Nahrungsmitteln stammend ist folglich für den Magen der am schwersten verdauliche Körper. Die Verdauung dieses Eiweisses liefert sämmtliche *Meissner*'schen Körper.

Coagulirtes Eiweiss. Dieser Körper ist in verschiedener Weise bereitet zu Versuchen benutzt, entweder als festes, in Stücke geschnittenes, hart gesottenes Eierweiss, oder als flockiges unter Säurezusatz aus verdünntem Eierweiss beim Sieden erhaltenes Coagulat. Die festen Stücke des Ersteren werden anfangs an den Rändern unter schwacher Quellung durchsichtig, und schmelzen von hieraus allmählich ab, während eine durchsichtige Flüssigkeit entsteht. Dieselbe enthält $^{1}/_{4}$ vom angewendeten Eiweiss als fällbares Parapepton, und $^{1}/_{2}$ Th. Pepton. Das übrigbleibende Viertel enthält noch nicht mit Sicherheit erkannte sog. Extractivsubstanzen, unter diesen vielleicht Milchsäure und Kreatin. Mit Kali und Kupferoxyd färbt sich die Lösung roth.

Kalialbuminat. Vorzugsweise aus der Milch als Caseïn, das damit identisch ist, dargestellt, löst sich in richtig getroffenen Mengen Magensaft leicht zu einer trüben Lösung auf, die dann plötzlich gallertig wie geronnener Leim, später wieder dünnflüssig wird und sich in zwei Schichten sondert, eine ganz klare und einen Bodensatz, der aus seifenartig aussehendem Dyspepton besteht. Das Caseïnparapepton, das aus dem neutralisirten Filtrat ausfällt, ist etwas verschieden von dem Parapepton anderer Eiweisse, denn concentrirte Kochsalzlösung, welche anfangs seine 0,05—0,1 pCt. HCl enthaltende Lösung fällt, löst den Niederschlag im Ueberschusse wieder auf. 100 Th. Caseïn liefern 78 Th. Pepton und Metapepton, 2 Th. Parapepton und 20 Th. Dyspepton.

Das Caseïn, das am leichtesten verdaulich zu sein scheint, liefert auch beim Kochen mit Wasser am schnellsten Dys- und Parapepton und Pepton.

Syntonin. Aus dem geronnenen Myosin todtenstarrer Muskeln durch Lösen in HCl von 0,2 pCt. und mittelst Neutralisation als cohärenter gallertiger Niederschlag dargestellt, giebt verhältnissmässig viel Metapepton, und neben den andern *Meissner*'schen Substanzen ein Pepton, das durch säurefreien Kupfervitriol gefällt wird. 100 Th. Syntonin liefern nach *Meissner* 45 Th. Pepton und Metapepton, und 18 Th. Parapepton.

Die Eiweisskörper der Pflanzen. Lösliches Eiweiss aus Mehl, und Legumin aus Erbsen verhalten sich ganz analog wie das Eierweiss und das Caseïn. Der durch Alkohol vom Gliadin gereinigte Kleber wird besonders schnell von sehr schwach saurem Magensafte verdaut (*Cnoop Coopmans*). Alle Pflanzeneiweisse sollen bei der Verdauung die entsprechenden Parapeptone und Peptone geben.

Die Peptone.

Sämmtliche Eiweisskörper geben als Endproduct der Verdauung eine Substanz, welche abgesehen von den kleinen schon angeführten Verschiedenheiten des a-, b- und c-Peptons und der Differenz des Syntoninpeptons, stets gleiche Eigenschaften hat, und ganz ausserordentlich von dem ursprünglichen Eiweisse abweicht. Die Peptone können aus der neutralen Lösung nur nach starker Concentration durch absoluten Alkohol in grauweissen Flocken gefällt werden, die sich in verdünntem Alkohol sogar wieder lösen. Eingetrocknet bilden sie eine spröde, ungemein hygroskopische äusserst leicht lösliche Substanz von beinahe gleicher Zusammensetzung wie der Eiweisskörper, aus dem sie hervorgegangen. Nach *Thirys* Analysen enthielt das ursprüngliche Eiweiss nach Abzug von 0,53 pCt. Asche:

$$C = 51{,}37. \quad H = 7{,}13. \quad N = 16{,}00. \quad S = 2{,}12. \quad O = 23{,}38.$$

Das Pepton nach Abzug von 0,826 pCt. Asche.

$$C = 51{,}37. \quad H = 7{,}25. \quad N = 16{,}18. \quad S = 2{,}12. \quad O = 23{,}11.$$

Doch war dieses Pepton nicht mit Magensaft, sondern durch siedendes Wasser dargestellt. Die Peptone werden im Gegensatze zu Eiweisslösungen nicht gefällt: durch Kochen, Kupfervitriol, Eisenchlorid, nicht ganz concentrirte Mineralsäuren, Gemische von Säuren und neutralen Alkali oder Erdsalzen, sondern nur gefällt von: Chlor, Iod, Tannin, Sublimat, Salpetersaures Quecksilberoxyd und Oxydul, Silbernitrat, neutrales und basisch essigsaures Bleioxyd, in saurer Lösung durch taurocholsaure und glycocholsaure Alkalien. Sie geben die Xanthoproteïnreaction, mit Kupferoxyd und Kali eine violette Lösung, und färben sich beim längeren Kochen mit salpetersaurem Quecksilberoxyd auf Zusatz von sehr wenig salpetriger Säure schön roth (Millon's Reaction). Was die Peptone besonders auszeichnet, ist ihre gänzliche Unfähigkeit in irgend einer Lösung zu coaguliren, und ihre sehr grosse Diffusibilität. Durch eine Membran von vegetabilischem Pergament, durch welche kein Eiweisskörper diffundirt, treten sie unter allen Umständen sehr rasch zu der irgendwie beschaffenen Flüssigkeit der andern Seite über. Da das unveränderte Eiweiss, allem Anschein nach auch durch die Membranen des Verdauungsschlauches, nur sehr langsam in die Körpersäfte übertreten kann, so erhellt ohne Weiteres die ausserordentliche physiologische Wichtigkeit der Peptonbildung, welche eben zu Körpern führt, die mit Leichtigkeit in die Blut- und Säftemasse jenseits der Membranen übertreten können. *Funke* hat Versuche angestellt, die Differenzen in Betreff der Filtration und der Diffusion durch Membranen (Osmose) zwischen dem Eiweiss und den Peptonen genauer festzustellen. Wurden Eiweiss- und Peptonlösungen

bei gleichem Druck durch Membranen gepresst, so ging von der ersteren in gleicher Zeit nur ein halb so grosses Volumen durch, als von den Peptonlösungen. Das Eiweissfiltrat hatte ausserdem nur die halbe Concentration der auf die Membran gebrachten, wogegen die Peptonlösungen ohne Concentrationsveränderungen filtrirten. Bei den Versuchen das Eiweiss durch Membranen gegen Wasser diffundiren zu lassen, wurde sein osmotisches Aequivalent fast = 100 gefunden, d. h.: es ging so gut wie Nichts in das Wasser über. Das osmotische Aequivalent des Peptons betrug nach Versuchen mit 2—9procentigen Lösungen 7,1—9,9. Alle Peptone drehen die Polarisationsebene nach links.

Verdauung der leimgebenden Körper. Aus thierischen Geweben, Knochen, Knorpel und Sehnen nimmt der Magensaft das Glutin und Chondrin leichter auf, als HCl von 0,2—0,3 pCt. Zwar verwandeln sich die Muttersubstanzen des Knochen- und Knorpelleims auch bei Digestion mit der Säure bald in Leim, aber es geschieht dies beim Bindegewebe und dem Knorpel immer etwas langsamer als wenn Pepsin ausserdem zugegen ist. Knochen zeigen diesen Unterschied am auffallendsten. Durch Digestion einmal fertigen Leims mit Magensaft entstehen keine mit Reagentien nachweisbare Veränderungen, nur scheint der Leim etwas schneller sein Gelatinirungsvermögen zu verlieren in Magensaft von 0,2 pCt. HCl., als in der Säure allein von derselben Concentration.

Künstliche Verdauung von Nahrungsmitteln. Nach den angeführten Wirkungen des Magensaftes wird es leicht begreiflich, dass die gewöhnlichen Nahrungsmittel, roh oder zubereitet, ausserhalb des Magens, bei geeigneter Temperatur in unseren Glasapparaten verdaut werden können. Doch würde man sich eine falsche Vorstellung von der Geschwindigkeit der Wirkung eines lebendigen Magens machen, wenn man etwa ein dem Lumen des ausgedehnten Magens entsprechendes Volum Magensaft auf eine zusammengehäufte copiöse Mahlzeit einwirken lassen wollte, da mit diesen Proportionen die Auflösung sehr bald unmerklich werden und der allergrösste Theil ganz unverändert bleiben würde. Die Gründe, weshalb diess im lebenden Magen, vielleicht bei nicht einmal so reichlich vorhandenem Secrete ganz anders geschieht, werden später einleuchten.

Entsprechend ihrem Gehalte an Eiweisskörpern sind die einzelnen Nahrungstheile verschieden löslich; ein Theil der bis jetzt ihrer chemischen Beschaffenheit nach unbekannten Gewebselemente unterliegt ebenfalls der Auflösung. Thierische Zellmembranen z. B. lösen sich in Magensaft ziemlich leicht auf, es würde aber voreilig sein, daraus den Schluss zu ziehen, dass sie aus Eiweisskörpern bestehen. Man ist bei der neueren Entwicklung der Histologie etwas in Verlegenheit um ein Object für diesen Versuch; das einzige, übrigens ausreichende, ist das Fettgewebe mit seinen Fett-

zellen. Hier sieht man das Fett in der Blutwärme ziemlich rasch zu grossen Tropfen, weiterhin zu dicken Fettschichten zusammenschmelzen, weil sämmtliche Zellmembranen sich auflösen. In reiner verdünnter HCl geschieht das nicht. Das **Protoplasma** der Zellen aller essbaren drüsigen Gebilde, wie der Leber etc. löst sich zum grössten Theile auf mit Hinterlassung kleiner Krümeln und stark geschrumpfter Kerne. Ebenso verhalten sich die Zellen des Bindegewebes. Das Protoplasma der Pflanzenzellen unterliegt gleichfalls der Auflösung leicht, wenn die Zellmembranen durch Kochen, mecha nische Zerkleinerung, oder sonstige Vorgänge zum Platzen gebracht sind.

Als Hauptrepräsentant eiweissreicher Nahrung kann das **Fleisch** dienen, das sich beinahe ohne Rückstand auflöst. Es scheint jedoch, als ob die verschiedenen Componenten der Fleischsubstanz sich hintereinander auflösen, zuerst die isotrope Zwischensubstanz, später die anisotrope der Sarcous elements, wenigstens werden die Letzteren durch Magensaft leicht isolirt, und es ist dabei gleichgültig ob die Muskeln gekocht oder roh sind, da in beiden Fällen die isotrope Substanz erst als Gerinnsel zur Verdauung kommt. Auch das **Sarkolemm** löst sich nach längerer Einwirkung auf und zerreisst dabei anfangs leicht in der Quere. Dasselbe gilt von den Scheiden der Nerven. Nur drei Bestandtheile thierischer Gewebe entgehen der Auflösung vollständig, nämlich die Fasern des elastischen Gewebes, verhornte Epidermiszellen (Horn und Haare) und das Mucin, letzteres vermuthlich sehr häufig in den resistenten Zellkernen enthalten. Nach in meinem Laboratorium angestellten Versuchen von *Cohnheim* löst sich aus Submaxillardrüsen rein dargestelltes Mucin bei 40° C. weder in HCl von 0,3—0,4 pCt., noch in Magensaft. Es darf daher nicht angenommen werden, dass der Schleim des nüchternen Magens ein Object der Verdauung werden könne.

Die **Milch** wird nach einer Jahrhunderte alten Erfahrung, auf welcher die Käsebereitung beruht, durch den Labzelleninhalt sehr schnell zum Gerinnen gebracht, eine Erscheinung, die nach *Brücke's* interessanter Beobachtung nicht vom Pepsin herrührt. Man bemerkt, dass auch neutralisirter Labschleim mit neutraler Milch zusammen in der Wärme sehr bald das Casein ausscheidet, und dass dann die Reaction ausnahmslos sauer ist. In der That handelt es sich hier um ein Ferment, das aus Bestandtheilen der Milch eine Säure erzeugt, die ihrerseits das Casein, d. i. das Kalialbuminat ausfällt. Diese Substanz ist der Milchzucker, vielleicht aber sind auch die Fette der Milch mitbetheiligt. Mischungen von Kalialbuminat, Milchzucker und Fetten werden ebenfalls mit unreinem neutralisirten Magensafte in der Wärme bald sauer und scheiden das Albumin aus, ebenso wie der Labschleim selbst. Das reine *Brücke*'sche Pepsin ist dagegen ohne Wirkung, und wir müssen deshalb den Labdrüsen noch ein zweites Ferment zuschreiben, das ein genaueres Studium verdienen würde. Ist die Milch im Magensafte erst geron-

nen, so erfolgt sehr bald die Lösung des ausgeschiedenen Käses mit Hinterlassung des Fettes, das zu grossen Tropfen zusammenfliesst, und keine nachweisbare Veränderung erleidet.

Vegetabilische Cellulose, Stärke und Rohrzucker werden vom Magensafte gar nicht verändert, indessen ist der Einfluss der Secrete der verschiedenen Mägen der Pflanzenfresser, der vielleicht gerade über die Veränderungen dieser Körper besondern Aufschluss geben könnte, noch nicht genügend untersucht.

Die Geschwindigkeit der Verdauung unter sonst gleichen Umständen hängt ab von der Beschaffenheit der Eiweisskörper in den Nahrungsmitteln, von der feinen Vertheilung derselben, von der Umhüllung und Zusammenschnürung durch unlösliche oder schwer lösliche Gewebe und der Beimischung von Substanzen, welche die Verdauung hindern, oder den Zutritt zum Verdauungsobject erschweren. Nur der verschiedenen Beschaffenheit des Eiweisses wegen sind Milch und Käse leichter verdaulich, als der Inhalt der Sarkolemmröhren, oder das Zellenprotoplasma, diese leichter als hart gesottenes Eierweiss, und das Letztere immer noch leichter als rohes Eierweiss. Sehniges Fleisch und grob zerkleinertes ist schwerer verdaulich, als fein gehacktes oder geschabtes, da das Letztere dem Magensafte viele Oberflächen bietet, und das schwer lösliche Sarkolemm den Weg nicht versperrt. Umhüllung der Fleischstückchen mit Fett, erschwert ebenfalls die Berührung mit dem Safte, und da das meiste thierische Fett bei 40° C. flüssig wird, so ist fettreiches Fleisch schwerer verdaulich als mageres.

Diese natürlichen Verschiedenheiten können nun noch sehr gesteigert oder vermindert werden durch die Kochkunst. Bei grossem Salzgehalte wird das Fleisch schwerer verdaulich werden, weil es langsamer in der Magensäure quillt, während das blosse Kochen seine Verdaulichkeit kaum ändert. Von bedeutendem Einflusse ist das Alter des Fleisches, indem das ältere, weniger frische Fleisch wegen des grösseren Gehaltes an freier Säure die Wirkung des Pepsins selbst mit fördern hilft. Ganz ebenso wirken natürlich den Speisen zugesetzte Säuren. Ein Zusatz von Dextrin oder Milchzucker soll die Verdauung beschleunigen, vermuthlich weil diese Körper in den sehr gemischten Flüssigkeiten des Magens in Milchsäure übergehen und zur Nachsäurung beitragen können.

Die Verdauung im lebenden Magen ist eine andere, als die in Apparaten, weil das lebende Organ neue Bedingungen hinzubringt. Diese bestehen in den Bewegungen, den Reizungen der Schleimhaut, dem Zutritte des Speichels, des Magenschleims und in der Resorbtion der Verdauungsproducte. Es soll jedoch nicht geleugnet werden, dass diese Bedingungen nicht vielleicht sämmtlich künstlich realisirbar wären, und dass eine der eigentlichen Aufgaben der physiologischen Chemie in diesem Geschäfte bestehe; allein jene Be-

dingungen sind bis jetzt noch nicht nachgeahmt. Von der Bewegung der Speiseballen für sich gilt diess zwar nicht, man weiss vielmehr sehr gut, wie viel schneller Etwas verdaut wird, wenn man die Mischung schüttelt, aber im Magen combinirt sich die Bewegung sogleich mit einem zweiten Effecte, indem der wandernde Speiseballen im nüchternen Magen die Schleimschicht entfernt und wenn er nur hart genug ist, auch die Absonderung durch mechanische Reizungen der Schleimhaut anregt. Die hinabgeschluckte Nahrung findet im nüchternen Magen kein Secret vor, sie muss es erst selbst schaffen, indem sie entweder chemisch oder mechanisch reizt. Das erstere geschieht in der Regel schon durch den beigemischten alkalischen Speichel, der hierin offenbar eine seiner wichtigsten Functionen vollzieht. Sehr salzige Speisen leisten Aehnliches, und manche Getränke, wie die alkoholischen, erzeugen stets eine sehr reichliche Secretion: sie werden also die Magenverdauung bis zu einem gewissen Grade befördern. Ueber den Einfluss des Magenschleims wissen wir Nichts. Von ganz unzweifelhaft äusserst fördernder Wirkung ist die schon im Magen beginnende Resorbtion der Peptone. Nach Unterbindung des Pylorus verdaut der Magen so gut wie zuvor, und nach zahlreichen gelegentlichen Beobachtungen werden hier nicht allein alle möglichen resorbirbaren Substanzen, sondern auch die Verdauungsproducte selbst resorbirt, so dass eine ganz verdauliche Speise vollkommen verschwinden kann. Aus diesem Grunde muss eine bedeutend geringere Menge des Secretes im lebenden Magen hinreichen zur Verdauung einer viel grösseren Nahrungs- oder Eiweissmenge, als sie in einem Glase, ausserhalb des Körpers, jo aufzulösen vermag. Mit dem Fortgange der Peptone durch die Resorbtion wird eben das wesentlichste Hinderniss im Fortschritt der Verdauung beseitigt, so dass das viel schwerer resorbirbare Pepsin seine Wirkung von Neuem entfalten kann.

Man hat viele Berechnungen und Speculationen über die Menge des in 24^h abgesonderten Magensaftes angestellt, allein ohne Berücksichtigung der wesentlichsten Bedingung, nämlich der ausschliesslichen Abhängigkeit der Absonderung von den Reizen, welche die Schleimhaut erfährt. Nach Beobachtungen am Hundemagen berechneten *Bidder* und *Schmidt* für den Menschen $^1/_{10}$ des Körpergewichts Magensaft, am Tage also etwa 16 Pfund. *v. Grünewaldt* berechnete nach temporären directen Beobachtungen an einer menschlichen Magenfistel 30 Pfund pro Tag.

Die Verdaulichkeit der Speisen im Magen ist nach allem Angeführten, von einer grösseren Zahl von Bedingungen abhängig, als es anfangs schien. Man hat aber bei diesem Begriffe zu scheiden, ob die absolute Verdaulichkeit, oder ob die relative Ausnutzung der Nahrung im Magen damit gemeint sein soll. Ueber die Letztere sind die verkehrtesten Vorstellungen traditionell geworden, so dass *Bernard's* nur auf directe Beobachtung fussende Behauptung, der Magen leiste nicht viel mehr, als eine Vorbereitung zur Verdauung, lange nicht so viel, als er unter andern Verhältnissen ver-

möge, einen wahren Sturm des Missfallens erregen konnte. Nach den Beobachtungen von *Busch* an einer menschlichen Darmfistel, gelangten fast unverdaute Nahrung, Eiweiss- und Fleischstückchen regelmässig 15—30 Minuten nach dem Essen schon in den obersten Theil des Dünndarms. Ich selbst sah aus einer Duodenalfistel beim Menschen, die seit Jahren bestand, nach 10 Minuten schon ungeronnene, noch gerinnbare Milch und kleine Fleischstückchen hervortreten. Dasselbe sah ich an einer Duodenalfistel beim Hunde. Dort wurde auch beobachtet, dass solche Entleerungen des Magens in den Darm stossweise in der ersten Stunde nach dem Essen alle 10 Minuten etwa erfolgten, jedoch erschienen immer nur kleine Fleischstückchen, während die Hunde bekanntlich das Fleisch in sehr grossen Bissen hinabschlingen und im Magen aufweisen. Durchschnittlich erfolgte 5 Stunden nach dem Fressen, beim Menschen etwas früher, eine mächtigere Entleerung des Magens, bei welcher nun aber nur einzelne grössere, besonders sehnige, stark gequollene, grössere Fleischstücke in den Darm übertraten. Hieraus geht hervor, dass allerdings ein grosser Theil durch den Magen recht gut verdaulicher Dinge nur wegen Zeitmangels dort nicht verdaut wird, sondern der Darmverdauung anheim fällt, und merkwürdigerweise geschieht dies gerade mit den flüssigen Nahrungsmitteln und mit dem Theile der festen, welche nach ihrer feinen Vertheilung durch das Kauen am leichtesten verdaulich scheinen. *Beaumont* fand, dass der Magen seines Canadiers nach dem Essen in $1\frac{1}{2}$—$5\frac{1}{2}$ Stunden leer war, die Versuche ergaben aber gar nichts über die Verschiedenheit der Ausnutzung der verschiedenen Fleischsorten, wie man oft gemeint hat. Beweisende Versuche können nur solche sein, bei welchen gleich grosse Stücke Fleisch in Tüllbeuteln frei beweglich im Magen herumgeführt werden können, und bei welchen der Verlust, im Momente bestimmt wird, wenn der Magen den grössten Theil seines Inhaltes durch den Pylorus entleert. Solche Versuche sind noch nicht angestellt.

Vom Einfluss des Nervensystems auf die Vorgänge im Magen. So unzweifelhaft die Absonderung der Labdrüsen nur unter Beihülfe gereizter Nerven geschieht, so haben doch alle auf die Entdeckung der Erregungsbahnen gerichteten Versuche nur indirecte Einflüsse ergeben. Den Versuchen von *Pincus*, in denen nach der Durchschneidung der Vagi im Foramen oesophageum dauernde Unterdrückung der sauren Secretion folgte, fehlt der Gegenversuch, dass Reizung der Vagi an dieser Stelle, Secretion erzeugt. Indessen lässt sich eine Veränderung der Secretion auch nach Durchschneidung der Vagi a m H a l s e nicht ableugnen. *Bernard's* Beobachtung, dass nach dieser Operation Emulsin und Amygdalin nur in viel längeren Zeiträumen hintereinander gefahrlos gereicht werden können, erklärt sich, wenn man annimmt, dass der Mageninhalt neutral war. Nur in neutralen Flüssigkeiten bildet das Emulsin aus dem Amygdalin nämlich Blausäure, und das Ferment ist bei undurchschnittenen Vagis nur unwirksam, weil der Mageninhalt sauer ist (*Lussanna*).

Das Erbrechen unverdauter Speisen nach Vagusdurchschneidung erklärt sich einfach aus der Lähmung der Muskeln im untern Oesophagusabschnitte.

Der Chymus. Wie different der Speisebrei oder Chymus des Magens sein kann, erhellt aus dem Vorhergehenden. Nur mit Vorsicht ist Erbrochenes für die Untersuchung zu benutzen, ja auch der Mageninhalt soeben in der Verdauung getödteter Thiere giebt keine rechte Vorstellung vom Magenchymus. Menschliche Leichen enthalten in der Regel entweder krankhaften oder zersetzten Chymus, oder der Magen ist ganz leer, und bei plötzlich in der Verdauung gestorbenen Individuen pflegt die gewöhnliche im Todeskampfe aus dem Duodenum übergetretene Galle den Magenchymus zu verunreinigen. Aus einer Magenfistel fliesst nie Galle aus, nie ist eine Spur dieses Duodenalinhaltes im Magen zu bemerken. Der Speisebrei des Magens reagirt fast stets durch und durch sauer, nur bei sehr fester Nahrung kann der Ballen im Innern alkalisch reagiren. Bei Pflanzenfressern ist er nach langem Verweilen im Magen häufig von einer festen Schleimschicht umzogen, er enthält dann aber meist keine löslichen Stoffe mehr. Der Chymus der Fleischfresser giebt ein trübes Filtrat, das beim Verdünnen mit HCl von 0,2 pCt. stets noch etwas Fibrin verdaut, häufig auch ohne Nachsäuerung. Durch Neutralisation entsteht eine sehr bedeutende Fällung von unverdautem nur in Säure gelösten Eiweiss und der nicht gefällte Theil enthält stets überraschend wenig wirkliches Pepton. Da man nicht annehmen kann, dass im Magen kein Pepton gebildet werde, so wird diess nur erklärlich, wenn man annimmt, dass die Peptone eben zum grössten Theile vom Magen selbst resorbirt werden.

Eine oft behandelte Frage ist die nach dem Zucker im Magenchymus. Bei Hunden, deren Speichel sehr langsam auf Stärke wirkt, ist nach dem Genusse gekochten Amylums kein Zucker im Magen zu finden, was leicht begreiflich ist, weil die Zuckerbildung hier Stunden erfordert, und weil die Wirksamkeit des Speichels durch die freie Säure im Magen so lange suspendirt wird, bis er wieder in ein neutrales oder schwach alkalisches Medium gelangt. Auch der menschliche sehr wirksame Speichel verhielt sich im Hundemagen nicht anders, doch wird das Speichelferment nach *Cohnheim* nicht verdaut, da seine Wirksamkeit selbst nach tagelanger Digestion mit Magensaft wiederkehrt, sobald man die Säure abstumpft. Bedenkt man die oft so sehr kurze Zeit, welche die Stärke mit dem Speichel im Munde zubringt, und ferner die Schwierigkeit des Zuckernachweises in einer peptonhaltigen Flüssigkeit, so darf es nicht Wunder nehmen, wenn der Mageninhalt auch des Menschen nach Stärkegenuss häufig keinen Zucker aufweist. Wird Zucker selbst genossen, so findet er sich natürlich auch beim Hunde im Magen, zum Nachweise desselben ist aber die Trennung von den Peptonen erforderlich, weil diese bei der Trommer'schen Probe eine tiefviolette Lösung geben und wenn sie auch nicht die Reduction des Kupferoxyds durch den Zucker

hindern, doch das Kupferoxydul in Lösung halten. Am zweckmässigsten weist man den Zucker im filtrirten mit Soda etwas abgestumpften und wieder filtrirten Magenchymus nach, durch die Gährung, indem man ihn über Quecksilber mit Hefe versetzt, und prüft, ob die nach einigen Stunden gebildete Gasblase von Kali absorbirt wird. Zuckerfreie Eiweisspeptonlösungen entwickeln mit Hefe kein Gas. Bei sehr kleinen Zuckermengen muss die immer sehr verdünnte Peptonlösung erst concentrirt werden.

Eine andere, gerade für den eiweiss- und peptonreichen Magenchymus sehr zweckmässige Methode Zucker nachzuweisen ist die von *Lehmann*, welche darauf hinausgeht, den Zucker als Zuckerkaliverbindung von andern Stoffen zu isoliren. Man dampft zu dem Ende das neutralisirte Chymusfiltrat zur Trockne ab, zerreibt den Rückstand mit reinem Quarzsand und nimmt mit nicht zu starkem Alkohol den Zucker neben etwas, nur in absolutem Alkohol unlöslichem, Pepton auf. Die Lösung mit alkoholischer Kalilösung versetzt, zeigt, wenn Zucker vorhanden war, bald einen gummiartig an den Glaswänden haftenden Niederschlag, der nach dem Abwaschen mit Alkohol ganz pepton- und eiweissfrei ist, und ohne Weiteres zur Trommer'schen Probe benutzt werden kann. Nach der Neutralisation mit Weinsteinsäure kann die wässrige Lösung des Niederschlages ferner in der angegebenen Weise mittelst der Gährungsprobe geprüft werden.

Obwohl der Magensaft, wie der Speichel ohne Einfluss auf den Rohrzucker ist, und denselben auch nach langer Digestion in der Wärme, selbst mit Speichel gemischt, nicht in reducirenden Traubenzucker umwandelt, enthält der Magenchymus doch zuweilen nach dem Genusse von Rohrzucker, Traubenzucker. Derselbe wird gefunden, wenn man Hunden durch die Fistel Rohrzuckerlösungen einführt, wobei in der Regel schon nach 3 Stunden deutlich Traubenzucker im Inhalte nachweisbar wird. Hierbei scheint eine Function des Magenschleimes im Spiele zu sein, denn die Umwandlung geschieht um so rascher, je schleimreicher die Magenschleimhaut gefunden wird, und um so eher, je mehr Zucker eingeführt wird. Nach *Hoppe-Seyler* bewirken grössere Dosen Rohrzucker vorübergehenden Magenkatarrh, d. i. eine reichlichere Schleimsecretion, und hierin scheint im letzteren Falle der Grund für das schnellere Auftreten des reducirenden Zuckers zu liegen. Auch bei bereits bestehendem Katarrh geschieht die Traubenzuckerbildung aus Rohrzucker im Magen rascher.

Wo bleibt das im Chymus stets vorhandene Pepsin? Dass es durch irgend ein anderes Verdauungssecret verzehrt werde, ist äusserst unwahrscheinlich, weil es die Beständigkeit aller chemischen Fermente zu besitzen scheint. Ein Theil geht zweifelsohne mit dem Chymus ins Duodenum; ob es im Darm oder schon im Magen theilweise resorbirt werde, ist unbekannt. Seine allmähliche Resorption ist wahrscheinlich, weil es von *Brücke* im Fleische und im Harn gefunden wurde. Vermuthlich existirt es auch

im Blute, und scheidet sich daraus mechanisch am Fibrin haftend bei der Gerinnung aus. Ungekochtes Fibrin ist, beiläufig bemerkt, immer gleich schwer löslich in verdünnten Säuren, frisches dagegen zuweilen so leicht, dass man an wahrhafte Verdauung denken muss. Aus diesem Grunde wurde nur gekochtes Fibrin für die Pepsinprobe empfohlen.

Die Gase des Magens. Der Magen enthält in der Regel etwas Gas, das hauptsächlich von verschluckter atmosphärischer Luft herrührt, die durch den beim Kauen schäumenden Speichel sehr leicht mit in den Oesophagus hinabgelangt. Sehr hastiges Fressen befördert diese Luftfüllung des Magens. Im Magen verhält sich nun diese Luft keineswegs indifferent, sondern sie dient hier theilweise zu ganz ähnlichen Zwecken, wie die in die Lungen gelangende: ihr Sauerstoff wird verwerthbar für das Blut, und von diesem aufgenommen. Bei den höheren Thieren kommt natürlich eine so kleine Zufuhr von Sauerstoff, gegenüber der colossalen in den Lungen kaum in Betracht, man kennt aber einzelne Thiere, wie den Schlammpeitzger (Cobitis fossilis), bei welchen die Fähigkeit der Darmcapillaren Sauerstoff zu absorbiren und Kohlensäure auszuscheiden, zu einer wichtigen physiologischen Function wird, da hier die Athmung vorzugsweise eben durch die Schleimhäute des Darmtractus geschieht, in den die inspirirte Luft aufgenommen wird.

Die Magengase bestehen nach *Planer's* Untersuchungen, aus Sauerstoff, Stickstoff und Kohlensäure und zwar in etwa folgenden Verhältnissen:

Bei einem Hunde, der 6 Tage nur Fleisch erhalten hatte, enthielt der Magen des 5 Stunden nach dem Fressen getödteten Thieres nur wenig Gas, das bestand aus:

25,20% Vol. CO_2
68,68 ,, N
6,12 ,, O ,
68,68 ,, N.

Bei einem 4 Tage ausschliesslich mit gekochten Hülsenfrüchten gefütterten Thiere bestand das 5 Stunden nach der letzten Mahlzeit sich vorfindende Gas aus:

32,91 CO_2
66,30 N
0,79 O.

Nimmt man an, dass der durch feuchte Membranen kaum diffundirende Stickstoff im Magen bleibt, und dass nur der Sauerstoff der verschluckten atmosphärischen Luft absorbirt wird, so kann man nach dem Stickstoffgehalte der Magengase den ursprünglichen Sauerstoffgehalt berechnen. Nach Abzug des sich noch vorfindenden Sauerstoffs beträgt die Menge dann ungefähr die Hälfte vom Volum der Kohlensäure, und es würde sich hieraus also ergeben, dass im Magen auf 1 Vol. absorbirten Sauerstoffs 2 Vol. Kohlensäure in die

Magengase ausgeschieden werden. Es fragt sich nun, ob diese Kohlensäure nach den Gesetzen der Gasdiffusion aus dem Blute für den Sauerstoff in die Magengase übergetreten ist, oder ob der Chymus an der Kohlensäurebildung mit betheiligt ist. Das letztere ist unwahrscheinlich, weil saurer Magenchymus überhaupt nur sehr wenig und sehr langsam Gas entwickelt. Was sich aber entwickelt, besteht überwiegend aus Kohlensäure. *Planer* hat das Gas, welches sich nach längerer Zeit aus dem Chymus von gekochten Hülsenfrüchten, die 5 Stunden im Magen verweilt hatten, in einer Glasglocke entwickelte, untersucht und darin gefunden:

76,32 Vol. % CO_2
3,20 ,, ,, H
20,48 ,, ,, N.

Hier war also offenbar schon eine andere Gasentwicklung, als die im lebenden Magen stattfindende, eingetreten, da sich auch Wasserstoff unter den Gasen fand, eine Gasentwicklung, die bei alkalischem Magenchymus sehr leicht eintritt, und wohl auch die Ursache des Aufstossens bei Magenkatarrh bildet. Nur die Säure des Magensaftes verhindert nämlich diese gährungsartige Zersetzung der in vegetabilischer Nahrung enthaltenen Stärke, sowie der Dextrin und Zuckerhaltigen Speisen, bei welcher aus der Milchsäure flüchtige Säuren und unter diesen die übelriechende Buttersäure sich entwickeln. Der angeführte, Hülsenfrüchte enthaltende, Mageninhalt entwickelte in *Planer's* Versuchen, mit Magnesia neutralisirt, ziemlich viel Gas, wobei er wieder sauer wurde. Dieses Gas bestand aus:

58,30 Vol. % CO_2
26,63 ,, ,, H
14,44 ,, ,, N

und Spuren von O. Bei dieser Gährung würden also etwa gleiche Volumina Kohlensäure und Wasserstoff entwickelt werden, wie sich ergiebt, wenn man diejenige Kohlensäure abzieht, die das doppelte vom Volum des absorbirten Sauerstoffs beträgt, der seinerseits wieder nach dem restirenden Stickstoff zu berechnen ist.

Nach dem Genusse von kohlensauren Salzen entwickelt sich im Magenchymus Kohlensäure. Behauptet wird sogar, dass der Chymus nach dem Genusse von Metallen, z. B. von reinem Eisen, Wasserstoff entwickele, und selbst Schwefelwasserstoff, nachdem zuvor das Metall in ein Schwefelmetall umgewandelt worden. Man schliesst diess aus dem Auftreten nach Schwefelwasserstoff riechender Ructus beim Gebrauche metallischen Eisens, und aus den von *C. Schmidt* in der Magenschleimhaut von Choleraleichen beobachteten schwarzen Flecken, die aus Schwefelwismuth bestanden, herrührend von eingenommenen Wismuthpräparaten. Nach dem Einführen pulverigen Schwefeleisens durch die Magenfistel eines Hundes, riecht der Inhalt des Magens übrigens sehr deutlich nach Schwefelwasserstoff.

Heterogene Substanzen im Magen. Nach Injectionen ins Blut gehen in den Magensaft sehr viele Stoffe über, nämlich Iodkalium, Rhodankalium, milchsaures Eisenoxyd, Ferrocyankalium und Zucker. So wird es begreiflich, dass auch im Magen verstorbener Diabetiker, obgleich dieselben bekanntlich meist keine Amylaceen oder Zucker geniessen, erhebliche Zuckermengen gefunden wurden. Ich beobachtete diess z. B. im Mageninhalte einer ungewöhnlich früh secirten diabetischen Frau. — Bei Urämischen findet sich Harnstoff im Erbrochenen. Der zuweilen gefundene Salmiak kann kein abnormer Bestandtheil gewesen sein, da er von *C. Schmidt* auch im normalen Safte gefunden wurde. Im Magen nephrotomirter Hunde fanden *Bernard* und *Barreswil* keinen Harnstoff, was sich erklärt, wenn man erwägt, dass nach *Zalewsky* überhaupt keine so grosse Harnstoffanhäufung hiernach im Körper auftritt, wie man früher allgemein annahm. Dagegen fanden *Bernard* und *Barreswil* öfter in dem Magen solcher Thiere eine alkalische Flüssigkeit, die kohlensaures Ammoniak enthielt, und *Lehmann* fand die Ursache der alkalischen Reaction von Erbrochenen Urämischer ebenfalls in dem kohlensauren Ammoniak. Es ist denkbar, dass im letzteren Falle ursprünglich Harnstoff in den Magensaft übertrat, und hier eine Zersetzung erfolgte mit Umwandlung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak. Die Befunde von Galle im Magen sind aus früher erörterten Gründen bedeutungslos, um so mehr, als man bei künstlich icterisch gemachten Thieren, und nach Injectionen von Galle in die Venen, nie einen ihrer wesentlichen Bestandtheile in den Magensaft hat übergehen sehen. Aus Gründen, die bei der Galle erwähnt werden sollen, würde der Uebertritt von Gallenbestandtheilen in die Labdrüsen zu den schwersten Störungen ihrer Secretion Anlass geben. Auch der abnorme Uebertritt von Galle durch den Pylorus, der nach heftigem, besonders nach langdauerndem Erbrechen oft erfolgt, kann nicht verfehlen, die Magenverdauung, nämlich die Wirksamkeit des Magensaftes, für längere Zeit zu suspendiren.

Erbrochenes von Leuten mit Magenkatarrh, oder auch der Magenchymus von Hunden, denen man künstlich durch viel Rohrzucker Katarrh erzeugt hat, enthält oft eine ganze Anzahl Säuren, die normal im Magensafte nicht vorkommen, nämlich viel Milchsäure, Essigsäure und Buttersäure. Nach *Hoppe* kommt es zur Bildung dieser Säuren im Magen vorzugsweise, wenn die gewöhnliche Säure des Saftes fehlt, d. h. wenn eben kein saurer, wirklicher Magensaft abgesondert wird, sondern wenn die Schleimdrüsen hauptsächlich in Thätigkeit sind. Die genannten Säuren sind dann natürlich an Basen gebunden. Künstlich lässt sich eine solche dem Erbrochenen bei Magenkatarrh sehr ähnliche Masse leicht herstellen, wenn man normalen Magenchymus, besonders stärke- und zuckerhaltigen, neutralisirt und in der Wärme digerirt.

Die einzigen Parasiten, welche ohne Gefahr im Magen verweilen kön-

nen, gehören den niederen Pilzen an. Lebende Bandwürmer und Spulwürmer sah *Cohnheim* von Verdauungsflüssigkeit rasch macerirt und aufgelöst werden. Der bekannteste Magenpilz ist die Sarcine. Welcher Art die von derselben verursachten Störungen sind, ist unbekannt. Sicher verursacht ihre Gegenwart keine von Gasentwicklung begleitete Gährung. Ich habe Sarcine mit Erbrochenen tagelang über Quecksilber beobachtet, die Pilze auch mit Zuckerlösungen, reinen und mit Peptonen, Eiweiss oder Speichel gemischten, bei saurer, neutraler und alkalischer Reaction stehen lassen, ohne Gasentwicklung zu bemerken.

Pathologisch chemische Veränderungen der Magensecretion. Die Untersuchungen über sog. Dyspepsie haben bis heute, wenn man die gröberen Zerstörungen der Magenschleimhaut abrechnet, noch nicht zur Annahme jemals wirklich fehlender Magensecretion berechtigen können. Es lässt sich deshalb nur sagen, wie die Untersuchung geführt werden müsste, um die Unmöglichkeit der Magenverdauung zu constatiren. Auf den Magen zu beziehende Dyspepsie kann offenbar nur eintreten, wenn gar kein Saft abgesondert wird, oder wenn einer der beiden wirksamen Stoffe darin fehlt, nämlich HCl oder Pepsin. Die Abwesenheit eines würde genügen, die Magenverdauung unmöglich zu machen. Wo ein Grund zu solcher Annahme vorliegt, würde die Entscheidung sehr leicht sein: es müsste eine alkalische Substanz genossen werden, um die Secretion überhaupt anzuregen, dann ein rasch wirkendes Emeticum, und das Erbrochene 1) auf saure Reaction, 2) durch die Pepsinprobe auf Pepsin untersucht werden.

Die als Erweichung der Schleimhaut bezeichnete Veränderung ist in den meisten Fällen eine Leichenproduct, eine wirkliche Selbstverdauung. Weshalb diese während des Lebens unter normalen Verhältnissen nicht eintreten kann, wurde schon erörtert, und die Bedingungen, unter denen sie künstlich hergestellt wird, erklären vollkommen, weshalb sie nicht in allen Leichen einzutreten braucht. *Bernard* erzeugte colossale, postmortale Selbstverdauungen, die auf die Leber, das Zwerchfell und die Lungen übergriffen, und vom Magen selbst kaum etwas verschonten, indem er Kaninchen viel flüssige Nahrung gab, welche durch saure Gährung nachsäuern konnte (Milch, Wurzeln), und indem er die Abkühlung nach dem Tode in einem 35° C. warmen Luftbade beschränkte. In den meisten Leichen findet sich übrigens eine schwache Selbstverdauung, denn die Schleimhaut ist meist viel weichlicher und zerreisslicher, als man sie gelegentlich in ganz früh secirten Leichen sieht. Langsame Abkühlung, saurer noch magensafthaltiger Inhalt oder eine der Nachsäurung fähige Substanz und viel Flüssigkeit begünstigen natürlich den Process sehr. Diese Bedingungen finden sich am besten erfüllt in dem mit Milch gefüllten Magen von Kindern, wo die Magenerweichung auch bekanntlich am häufigsten gefunden wird.

Die Verdauung im Dünndarme.

Durch den Pylorus gelangt der Speisebrei in den Dünndarm, zunächst in dessen oberen in mannichfacher Weise ausgezeichneten Theil, in das Duodenum, und bei allen Thieren, auch bei denen, welche mehr als einen Magen besitzen, ist die Einrichtung getroffen, dass auf die Pepsinverdauung sogleich die duodenale folge, da immer der Labmagen unmittelbar über dem Duodenum liegt. Wie der Inhalt aller einzelnen Abschnitte des Verdauungsrohres, bildet auch der des Duodenums, selbst wenn wir vom hineingelangten Speichel und Magensaft absehen, ein Gemisch von Secreten, denn hier ist es nicht allein die Schleimhaut, welche zur Absonderung der Verdauungssäfte berufen ist, sondern es treten noch zwei mächtige ausserhalb gelegene Drüsen mit ihren Secreten hinzu. Schon die Schleimhaut allein scheint eine doppelte Absonderung zu besitzen, da sich zweierlei ganz verschiedene Drüsen darin befinden; man muss annehmen, dass die Brunner'schen und die Lieberkühn'schen Drüsen verschiedene Secrete liefern, und erst dieses Gemisch würde sich weiter mit den Absonderungen der Leber und des Pancreas vereinigen. Da sich alle vier Secrete stets gleichzeitig im Duodenum vorfinden, und unter gewöhnlichen Verhältnissen auch noch der Speichel und der Magensaft hinzutreten, so kann die Duodenalverdauung nur richtig erfasst werden, wenn alle sechs Secrete zusammen der Untersuchung unterworfen werden. Dennoch muss nothwendigerweise zunächst jedes einzelne Secret in Betracht genommen werden.

Wir beginnen mit der mächtigsten Drüse, welche ein Secret zum Duodenum sendet, mit der Leber und ihrer Absonderung, der Galle.

Die Leber.

Das secretorische Element der Leber ist die Leberzelle. Blut- und Lymphgefässe, Gallengänge, spärliches Bindegewebe und Leberzellen setzen die Leber zusammen. Von diesen bilden die Letzteren an Volum und Gewicht den stark überwiegenden Theil, und die Eigenthümlichkeiten der Leber, Aussehen, Consistenz und chemische Zusammensetzung müssen, besonders wenn das Blut zum allergrössten Theile entfernt ist, auf diese Elemente bezogen werden. Für das volle Verständniss einer Secretion soll vor Allem der secretorische Apparat bekannt sein, und weil dies an einem so mächtigen, wie der Leber, am meisten der Fall ist, wird hier ausführlich davon die Rede sein können.

Chemische Zusammensetzung der Leber. Schon die Farbe der Leber ist noch innerhalb physiologischer Grenzen äusserst verschieden. Abgesehen von der verschiedenen Röthe, die das Organ dem Blutfüllungszustande gemäss, den verschiedenen Verdauungsgraden im lebend geöffneten Thiere, zeigt, kann es hellgelb oder bräunlich aussehen. Die Consistenz der Leber ist während des Lebens und gleich nach dem Tode äusserst gering, so dass mässiger Zug und Druck bereits Zerreissungen verursachen können. Einige Zeit nach dem Tode ist diess nicht mehr der Fall: die Leber wird härter. In weissen, fettreichen Lebern der Warmblüter hat diess einen doppelten Grund: das Fett erstarrt bei der Abkühlung und eine andere wässrigflüssige Substanz wird auch ohne Abkühlung fest. Der Beweis hierfür liegt in folgendem. Um ein Maass für die Härte der Leber zu haben, wird durch ein Capillarrohr, das so eng ist, dass man gerade einen Strom von Luftblasen unter Wasser hindurchblasen kann, in constante Entfernung von der Leberoberfläche gebracht. Auf der frisch entnommenen Leber erzeugt der Druck eines so erhaltenen Luftstromes überall sogleich eine Vertiefung; nach einigen Stunden geschieht diess nicht mehr und zwar bleibt die Erscheinung um so eher aus, je mehr man die Leber nach dem Tode vor Abkühlung geschützt hat. Bei den Kaltblütern, wo die Abkühlung nicht in Betracht kommt, verhält sich die Leber ebenso, nur tritt die Leichenstarre erst viele Stunden später ein. Mit dieser Consistenzveränderung schreitet eine Aenderung der chemischen Reaction ziemlich parallel. Frische Lebern sind auf blutfreien Schnitten ausnahmslos alkalisch, todte Lebern stets sauer.

Die genannten Veränderungen rühren von der Leberzelle her, die im frischen Zustande abgeschabt sich leicht gegeneinander polygonal abdrücken, später dieses nicht mehr thun, oder, wenn sie polygonal verdrückt waren, in diesem Zustande verbleiben. Für die Beurtheilung der chemischen Befunde, welche sich zum grossen Theile auf Leichenlebern beziehen, ist die hier nachgewiesene Leichenveränderung sehr zu berücksichtigen.

Die Leberzellen bestehen im Leben aus einem mässig trüben Protoplasma, das Fettkörnchen und grössere Fetttropfen, amorphes und krystallinisches kupferrothes Pigment enthalten kann, mit einem oder mehreren Kernen, die wieder 1—2 Kernkörperchen enthalten. Membranen der Leberzellen sind bisher nicht nachgewiesen. Durch Betrachtung mit Salpetersäure oder mit dem Millon'schen Reagens gekochter Leberzellen erkennt man den bedeutenden Eiweissgehalt; die theilweise Quellung der Zelle und die Schrumpfung der Kerne in Essigsäure machen einen Gehalt an Mucin in den Letzteren wahrscheinlich. Mit Iodlösungen färben sich alle Leberzellen gleichmässig braungelb; sämmtliche körnigen Ausscheidungen, die durch das Reagens darin hervorgebracht werden, nehmen eine gleichmässig braune Farbe an.

Wo es sich um chemische Untersuchungen des löslichen Theiles der Leberzellen handelt, sollten womöglich alle andere Flüssigkeiten vorher voll-

ständig entfernt werden. Da diess jedoch bisher nur für das Blut, nicht für den Inhalt der Gallencanälchen und der Lymphgefässe erreichbar war, ist man genöthigt aus den Mengen der erhaltenen Substanzen zu schliessen, wie weit sie dem überwiegenden Theile des Organs entstammen müssen, da Substanzen, die in sehr geringer Menge gefunden werden, nicht der Leberzelle anzugehören brauchen, sondern aus der Lymphe oder aus der fertigen Galle stammen können.

Zur Vermeidung aller, den cadaverösen ähnlichen, Zersetzungsprocesse wird die Leber Temperaturen ausgesetzt, welche in der Leiche nicht vorkommen, man kühlt sie entweder sogleich stark ab (*Pavy*), oder man stürzt sie sofort in siedendes Wasser (*Bernard*). Im ersteren Falle kann das Blut aus den Gefässen vollkommen entfernt werden, wenn man einen anhaltenden Strom eiskalten Wassers durch die Pfortader einführt, in dem letzteren Falle nur unvollkommen, indem man die zerschnittene Leber vor dem Sieden rasch abtropfen lässt.

Das eiskalte Extract der blutfreien Leber enthält in der Regel in grosser Menge: Eiweiss und Glycogen, in sehr geringer Menge: Specifische Bestandtheile der Galle und Zucker; das Extract von siedendem Wasser; in grosser Menge: nur Glycogen, etwas Leim, sehr wenig: Eiweiss, Gallenbestandtheile und Zucker. Beide Extracte reagiren sehr deutlich alkalisch. Extracte, die nach denselben Methoden aus todten Lebern bereitet sind, nachdem das Organ nur einige Stunden bei mittlerer Temperatur gelegen hatte, reagiren stets sauer, enthalten viel weniger Eiweiss, gar kein Glycogen, und sehr viel Zucker; die Mengen der übrigen Substanzen bleiben unverändert.

Das Glycogen wurde fast gleichzeitig von *Bernard* und *Hensen* in der Leber entdeckt und durch siedendes Wasser daraus dargestellt. Um die volle und grösste Ausbeute dieses Körpers zu erzielen wird am besten ein gesundes und grosses Kaninchen zuvor reichlich gefüttert und während der Verdauung durch einen raschen Schnitt über den Hals getödtet. Die Leber wird sofort mit einem Griffe herausgenommen, in mehrere Stücke zerschnitten, damit das meiste Blut ablaufe und in einen bereit stehenden auf 100° C. erhitzten grossen Stahlmörser geworfen, dessen Boden mit 100° C. heissem Sande bedeckt ist. In einigen Augenblicken lässt sich die Leber mittelst des ebenfalls erhitzten Pistills zu feinem Brei zerreiben, der sofort mit dem 20fachen Volumen siedenden Wassers übergossen wird. Bis zu diesem Momente erfordert die ganze Procedur, vom Ergreifen des Kaninchens an gezählt, nicht mehr als 20 Secunden. Nachdem die Masse etwa 10 Minuten im Sieden erhalten, und zur Ausfällung des Eiweisses schwach angesäuert worden, wird filtrirt, und der Rückstand so lange mit Wasser weiter ausgekocht, bis das Filtrat keine Opalescenz mehr zeigt, die im ersten Filtrate so bedeutend ist, dass es wie Milch aussieht. Das Leberdecoct auf die Hälfte seines Vo-

lums rasch eingedampft, mit dem gleichen Volum 90 pCt. Alkohols versetzt, scheidet das Glycogen in weissen, bald zu Boden sinkenden Flocken aus, verunreinigt mit einer sehr geringen Menge Glutin. Um es hiervon zu befreien, wird der Niederschlag mit Kalilauge eine Stunde lang im Siedon erhalten, mit Essigsäure neutralisirt, mit Alkohol gefällt, auf dem Filter damit gewaschen, mit absolutem Alkohol alles Wasser entfernt, und der Alkohol durch absoluten Aether verdrängt. Nach dem Verdunsten des Aethers bleibt das Glycogen als ein schneeweisses, lockeres Pulver zurück.

So dargestellt ist das Glycogen vollkommen stickstoff- und aschenfrei. Die Analysen verschiedener Präparate haben die Formeln $C_{12} H_{10} O_{10}$ (*Gorup Besanez*, *Apjohn*), $C_{12} H_{12} O_{12}$ und $C_{12} H_{14} O_{14}$ (*E. Pelouze*) ergeben. Versucht man das Glycogen auf andere Weise zu trocknen, so bildet es häufig eine durchscheinende, spröde, gummiartige Masse. Da die Analysen nur für den Gehalt an HO Differenzen zeigen, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass die erste Formel dem mehlartig pulverigen Glycogen, die beiden anderen dem gummiartigen entsprechen. Auch das pulverige ist immer amorph. Die Lösungen beider Modificationen unterscheiden sich nicht. In Wasser löst sich das Glycogen sehr allmählich, aber in reichlicher Menge auf zu einer stets milchigen Flüssigkeit, die durch Thierkohle und alle Filter immer milchig abläuft, und unter dem Mikroskop keine Körnchen zeigt. Trotz der scheinbaren Undurchsichtigkeit lässt sich die Lösung in 100 Mm. langen Röhren im Polarisationsapparate prüfen, so dass ihre rechtsseitige Circumpolarisation, welche die des Traubenzuckers etwa 4 mal übertrifft, festgestellt werden konnte (*Hoppe-Seyler*). Mit Iodkaliumlösungen, die Iod enthalten, färbt sich die Lösung tiefroth, wie sehr dunkler Burgunder, Ueberschuss von Glycogen hebt die Färbung wieder auf. In der Wärme schwindet die Farbe ebenfalls, um beim Erkalten wieder zu kehren. Durch concentrirtes Kali wird das Glycogen nicht verändert, aber die Lösung wird durchsichtig und löst Kupferoxyd leicht auf zu einer tiefblauen Lösung, die auch beim Kochen keine Reduction erkennen lässt. Schwache Salpetersäure bildet beim Kochen Oxalsäure.

Durch Kochen mit verdünnter Schwefel- und Salzsäure, durch Speichel, Pancreassaft, Blutserum und kaltes wässriges Leberextract wird das Glycogen erst in einen dextrinähnlichen Körper, dann in Traubenzucker verwandelt. Es ist bisher nicht aufgeklärt, weshalb die Umwandlung durch thierische Fermente nicht immer mit gleicher Geschwindigkeit vor sich geht. Man erhält zuweilen Glycogen, das zwar mit Säure gekocht sich gleich umwandelt, mit Fermenten aber erst nach Stunden Zucker liefert. In allen Fällen geschieht die Umwandlung nie so rasch, wie die der gequollenen vegetabilischen Stärke oder des Dextrins, auch erfordert sie eine Temperatur von mindestens 30° C. Das Glycogen-Dextrin ist noch nicht genauer untersucht. Man erhält es durch die angegebenen zuckerbildenden Mittel, wenn man die Einwirkung im Momente unterbricht, wo das milchige Aussehen

eben verschwunden ist. Ein Theil ist dann bereits in Zucker verwandelt ein anderer noch durch Alkohol fällbar, als eine rechtsdrehende in kaltem Wasser durchsichtig werdende, sehr leicht und klar lösliche Substanz, die kein Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirt und sich mit Iod wie das Glycogen färbt. Vermuthlich ist diese Substanz identisch mit dem aus Stärke erzeugten Dextrin, und mit dem Dextrin, das *Limpricht* in der Leber des Pferdes fand. Wahrscheinlich waren die von *Limpricht* verarbeiteten Pferdelebern nicht im physiologischen Sinne frisch; aus sogleich entnommenen Pferdelebern habe ich gewöhnliches Glycogen darstellen können.

Der aus dem Glycogen entstehende Traubenzucker ist identisch mit dem aus Stärke gebildeten, mit dem Zucker todter Lebern, und mit dem Zucker des diabetischen Harns. *Berthelot* und *de Luca* ist es gelungen, daraus die Doppelpyramiden oder Rhomboëder seiner Chlornatriumverbindung [$2(C_{12}H_{12}O_{12} + NaCl + 2HO$] darzustellen.

Nichts liegt näher, als den Zucker, der sich nach dem Tode in solcher Menge auf Kosten des Glycogens in der Leber bildet, für das auch während des Lebens entstehende normale Umwandlungsproduct des Glycogens zu halten. Der Leberzucker wurde zuerst in todten Lebern gefunden und *Bernard* erkannte bald, dass er im frischen Zustande in sehr geringer Menge vorhanden, nach dem Tode bis zu einer gewissen Grenze fortwährend zunehme. So wurde die „posthume" Glycogenie der Ausgangspunct für die Entdeckung des Glycogens, das auch *Hensen* selbständig auf diesem Wege auffand. Man wusste ferner, dass Lebern, in denen die Zuckerbildung langsam vor sich ging, schneller Zucker bereiteten, wenn man sie mit Fermenten, z. B. mit Speichel digerirte. Ein ähnliches Ferment scheint in der Leber in der Regel vorzukommen, allein man hat Gründe anzunehmen, dass seine Menge dort wechsele. Die unerwartet geringe Zuckermenge, welche sich in ganz frischen Lebern findet, hat den Gedanken aufkommen lassen, dass die Leber während des Lebens gar keinen Zucker enthalte, sondern dass der Leberzucker entweder ein Leichenproduct oder eine pathologische Substanz sei.

Diese von *Pavy* zuerst ausgesprochene Vermuthung fusst auf der Voraussetzung, dass der Zuckergehalt der Leber während des Lebens gleich Null sei und nach dem Tode bis auf ein Maximum ansteige, während die entgegengesetzte Annahme *Bernard's*, den postmortalen Zucker von einer, wenn auch kleinen, doch immer schon während des Lebens existirenden Zuckermenge ausgeht, und sich ferner auf den Zuckergehalt des Lebervenenblutes beruft, der im zuführenden Pfortaderblute fehlt.

Wird das Glycogen dargestellt, wie vorhin erwähnt, so findet man neben demselben fast immer Zucker. Wie sich bei Versuchen, die von *E. Roth* in meinem Laboratorium angestellt wurden, zeigte, war zuweilen so viel Zucker vorhanden, dass das eiweissfreie Extract ohne Vorbereitung genug Kupferoxyd reducirte, um im Vergleich mit einer nicht erwärmten Trommer'schen Probe

deutliche Farbenunterschiede erkennen zu lassen. In andern Fällen musste das Glycogen erst mit Alkohol als Niederschlag entfernt, und der Zucker als Kaliverbindung ausgeschieden werden, um durch seine Reactionen nachgewiesen werden zu können. In einigen Fällen hingegen fehlte der Zucker ganz, obgleich Glycogen vorhanden war und obgleich sich in einem Probestückchen der Leber beim Liegen auch Zucker bildete. Ausserdem kommt noch der Fall vor, dass glycogenreiche Lebern, selbst nach dem Aufenthalte in warmen Zimmern, unerwartet wenig Zucker enthalten. Nach diesen Thatsachen liegt kein Grund vor, die Umwandlung des Glycogens in Zucker während des Lebens nicht anzunehmen, wenn auch der positive Beweis für *Bernard's* vitale Glycogenie auf anderem Wege zu ermitteln ist.

Sicher sind Glycogen und Zucker keine der Leber als solche von aussen zugeführte Substanzen, sondern dort gebildete Körper. Glycogen findet sich im Pflanzenreiche gar nicht, denn auch mit dem Inulin, das sich mit Iod rothbraun färbt, stimmt es in vielen andern Puncten nicht überein. Ebenso wenig können Glycogen und Zucker aus andern Theilen des Organismus in die Leber hineinkommen, da das Blut und die Lymphe niemals Glycogen führen und da der Zucker gerade im Pfortaderblute fehlt.

Entstehung des Glycogens in der Leber. Bei verhungerten Thieren fehlt das Glycogen gewöhnlich ganz, wenn nicht der Hungertod sehr rasch eintritt. Kaninchen nämlich, welche der Nahrungsentziehung sehr frühzeitig erliegen, haben häufig nach dem Hungertode noch glycogenhaltige Lebern, das Glycogen verschwindet dort erst bei protrahirtem Verhungern, was sich durch unzweckmässige und mangelhafte Nahrung erreichen lässt. Die Lebern von Hunden, die nur einige Tage gehungert haben, und die bekanntlich unter diesen Verhältnissen noch wochenlang leben, sind dagegen ausnahmslos glycogenfrei. Dasselbe sahen *Tscherinoff* und *Brücke* bei Hühnern, denen sie 14 Tage nur Kohl und Hirsekörner gegeben hatten. Schon Stärke und Zuckerfreie Nahrung allein, nämlich reines Fleisch genügt, um die Leber mit Glycogen zu versehen, wenn auch der Gehalt bei Hühnern nach diesem Futter 1,7 pCt. vom Lebergewichte nicht übersteigt. Leim soll nach *Bernard*, obgleich er für sich keinen Nährwerth hat, ebenfalls genügen, Fett hingegen nicht. Stärke und besonders Rohrzucker mit Eiweissstoffen gemischt steigern den Glycogengehalt am meisten. Er kann bei Hühnern dann 12 pCt. vom Lebergewicht erreichen. Zugleich entsteht durch den Rohrzucker Fettleber, mit gleichzeitiger Vergrösserung der Leberzellen und des ganzen Organs. Aus den vorhin genannten Gründen kann diese enorme Glycogenmenge in der Leber nicht herrühren von directer Umwandlung des Rohrzuckers in Glycogen, was auch in Erwägung der chemischen Beziehungen dieser Körper zu einander wenig wahrscheinlich sein würde. Man weiss,

dass Glycogen wohl in Zucker durch Hydratation übergehen kann, nicht aber, dass aus Zucker je wieder Glycogen oder Stärke werden könne.

Wenn die grossen Quantitäten des Leber-Glycogens unter normalen Verhältnissen fort und fort in Zucker übergehen, so sollte man meinen, die Zuckermengen des Organs müssten jenen einigermaassen entsprechen. Allein man macht an der Leber die der Physiologie schon lange geläufige Erfahrung, dass ein Organ an seine Abzugscanäle bedeutende Mengen einer Substanz abgeben kann, ohne im gegebenen Momente sehr viel davon auf einmal zu enthalten. Aus der Niere, durch welche z. B. am Tage leicht 30 Grm. Harnstoff ihren Weg nehmen, erhält man eine nur äusserst schwer nachweisbare, minimale Quantität dieser Substanz. Von dieser Seite ist also kein Einwand gegen die vitale Glycogenie zu entnehmen. Der positive Nachweis dieses Vorganges wurde von *Bernard* geführt, indem er die Lebervenen während des Lebens kathetrisirte und in dem erhaltenen Blute den Zucker nachwies. Die Kathetrisirung geschieht von der rechten Jugularis aus, indem man einen Katheter am rechten Herzen vorbei, bis an die Einflussstelle des Lebervenenbluts in das der Vena cava inf. einführt. Der Katheter besteht aus zwei ineinander liegenden Röhren, von denen die äussere, unten geschlossen, nur durch eine seitliche Oeffnung mit der Lebervene, nach oben, mit einer Spritze communicirt, während die innere, oben geschlossene, mit eben solcher seitlichen Oeffnung dem Blute, das durch das untere offene Ende aus der Vena cava inf. einströmen kann, den Zugang zum Herzen eröffnet. Bei grossen Thieren kann der Katheter unterhalb und oberhalb der für das Lebervenenblut bestimmten Oeffnung mit Ringen von Schwamm umlegt werden, so dass also, beim Zurückziehen des Spritzenstempels, ganz reines, mit keinem anderen Blute vermischtes Lobervenenblut aufgesogen wird. Ein anderes anfänglich von *Bernard* geübtes Verfahren besteht in der Einführung eines doppelröhrigen Katheters, dessen Ende eine kleine Kautschukblase trägt, welche durch eine der Röhren von aussen aufgeblasen werden kann, wenn sie unterhalb der Lebervenen in der Vena cava inferior angelangt ist. Nachdem hierdurch der Zutritt des untern Hohlvenenblutes gehemmt ist, wird durch das andere Katheterrohr, das mit seiner unteren seitlichen Oeffnung den Lebervenen gegenüberliegt, ebenfalls mittelst der Spritze Lebervenenblut aufgesogen. Bei dieser Methode entsteht jedoch, freilich nur während sehr kurzer Zeit, eine Stockung im Abfluss des venösen Blutes nach dem Herzen, und es mischt sich unvermeidlich stets etwas Blut aus dem oberen Ende der Vena cava inferior und aus dem untern Ende der Vena cava superior zum Lebervenenblute. Zur Untersuchung auf Zucker, wird das Blut unmittelbar aus der Spritze, noch vor der Gerinnung, entweder in überschüssigen Alkohol oder in siedendes, angesäuertes Wasser gespritzt, damit sogleich alles Eiweiss coagulirt und jede cadaveröse Zersetzung abgeschnitten werde. Aus den eiweissfreien Filtraten ist der Zucker leicht als in

Alkohol unlösliches Zuckerkali darzustellen und durch alle Reactionen, auch durch die Gährung, nachzuweisen. Kein Blut, von irgend einer anderen Gefässprovinz entnommen, ist so zuckerreich, wie dieses und dennoch ist keines so zuckerarm, wie das Blut, welches der Leber durch die Porta zufliesst. Zu berücksichtigen ist bei diesen Versuchen, dass man die Füllung der Spritze nicht zu schnell, etwa der Geschwindigkeit des natürlichen Austritts des Blutes aus der Leber entsprechend, sammle, weil sich sonst Pfortaderblut ohne erhebliche Veränderungen zu erleiden, dem Lebervenenblute in unnatürlicher Menge beimischt, und den Zuckergehalt herabsetzt.

Ganz die nämliche Gefahr ist in noch viel höherem Grade bei dem umgekehrten Versuche zu meiden, der die Aufsammlung reinen Pfortaderblutes bezweckt. Da die Venen in der Leber nirgends Klappen besitzen und die Lebervenen schon als centrale intralobuläre Aestchen so fest an das Leberparenchym mit ihren Wänden haften, dass sie klaffen, so tritt das Blut ohne erhebliches Hinderniss in die Pfortader zurück, wenn aus dieser ein Aderlass gemacht wird. Bedingung für die Gerinnung reinen Pfortaderblutes ist deshalb die Unterbindung der Pfortader am Eintritt in die Leber: erst dann kann ein Aderlass mittelst Einführung einer Canüle gemacht werden, der aus denselben Gründen, wie an der Lebervene, ein gewisses Maass auch nicht überschreiten darf. Nach der genannten Methode verarbeitet liefert dieses Blut keine Spur von Zucker. Das Blut endlich, welches durch die Leberarterie der Leber zufliesst, dessen Menge aber, mit dem der Pfortader verglichen, kaum in Betracht kommt, enthält eine minimale Quantität Zucker, deren qualitativer Nachweis die grössten Schwierigkeiten macht. Um alle Einwände auszuschliessen, wurde auch die Leberarterie unterbunden und dennoch trat im Lebervenenblute viel Zucker auf.

Diesen Thatsachen gegenüber und den vorher erörterten, nach welchen Glycogen und Zuckergehalt der Leber sich gegenseitig bedingen, würde es gezwungen sein, da die vitale Glycogenie einmal nachgewiesen ist, nun noch anzunehmen, dass sie im Leben ohne das Glycogen geschehe.

Die vitale Glycogenie aus Glycogen macht die Annahme eines auch während des Lebens wirkendes Fermentes nöthig. Da man mit einer sehr kleinen Menge Leberzellen häufig grosse Mengen Glycogen in Zucker verwandeln kann, so ist die fermentirende Wirkung der Leber nach dem Tode ausser Zweifel. Das Ferment kann auch aus dem kalten Leberextracte nach denselben Methoden, wie aus dem Speichel dargestellt werden, und da man es auch aus dem eiskalten Extracte erhält, so ist kein Grund vorhanden anzunehmen, dass die Substanz während des Lebens nicht vorhanden sei. Offenbar muss dieselbe ein Bestandtheil der Leberzellen sein, denn da das Blut nie Glycogen enthält, so muss das Ferment, um aus dem Glycogen der Leberzellen Zucker bilden zu können, in die Zellen eintreten. Immerhin kann jedoch das Ferment vielleicht nur durch das Blut zugetragen und in der

Leber aufgespeichert werden. Man wird zu dieser Annahme geneigt, weil das Ferment unter gewissen, noch nicht näher erforschten Umständen fehlen kann, worauf die Fälle, in denen die postmortale Glycogenie bei nachweisbarem Glycogenreichthum fehlt, oder sehr gering ist, zu beziehen wären.

Das Eiweiss der Leber besteht während des Lebens zum Theil aus Kalialbuminat, das beim Ansäuern des eiskalten alkalischen Extractes mit Essigsäure ausfällt. Im siedend bereiteten frischen Extracte ist mehr Kalialbuminat enthalten als in jenem, weil bei 100° C. auch aus dem coagulabelen in Salzen gelösten Eiweiss stets Kalialbuminat gebildet wird, während der andere Theil sich unlöslich (coagulirt) ausscheidet.

Gallenbestandtheile finden sich im Leberextracte nur in sehr geringer Menge, und stammen sicherlich hauptsächlich aus den nicht durch Injection zu reinigenden feineren Gallencanälchen. Der einzige in der Leberzelle nachweisbare Gallenbestandtheil ist das Pigment, das darin oft in Form kleiner Körnchen uud äusserst kleiner Krystalle vorkommt. Soll man dennoch annehmen, dass die ganze Galle von den Leberzellen abgesondert werde und keine andere secretorische Elemente daran Theil nehmen? In der That ist eine zweite Art secretorischer Apparate als sog. Schleimdrüsen in Form von blindsackförmigen Anhängen an den etwas grösseren Gallengängen nachgewiesen und neuerdings von *Henle* als biligen gedeutet worden. Indessen würde der scheinbar überraschend geringe Gehalt des Leberextractes an nicht farbigen Gallenbestandtheilen dieser Deutung nur in soweit zu Gute kommen, als diese Gebilde zusammengenommen keine so grosse Masse darstellen, wie die Summe aller Leberzellen. Durch *Andrejewicz's* und *Mac Gillavry's* Injectionen ist die früher fehlende Strasse zwischen dem System der interlobulären Gallengänge und den Leberzellen ausgefüllt worden, wir wissen jetzt, dass jede Leberzelle irgendwo unmittelbar eine feine Gallencapillare berührt, und dass sich folglich andere secretorische Apparate an der Gallenabsonderung nur mit betheiligen, nicht ihr ausschliesslich vorstehen können.

Die Leberzelle macht von der Situation anderer Drüsenzellen keine Ausnahme, da sie einerseits in den Stand gesetzt wird, von den Blutgefässen her Material zur Verarbeitung aufzunehmen, und andrerseits ihre Fabricate wieder abgeben kann an ein besonderes ausführendes Canalsystem. Wir sind nur bei ihr in der glücklichen Lage auch dasjenige zu kennen, was sie nicht an dieses System abgiebt, nämlich das, was sie dem Blute zurückliefert; und offenbar ist diess die Aufgabe bei allen Drüsen, wozu sich noch die Erforschung der in der Lymphe abgeführten Stoffe gesellen müsste. Man kann die Secrete einer Drüse sonach theilen in Bezug auf die drei Canalsysteme, mittelst welcher sie daraus fortgeführt werden können.

Für die Verdauung kommt bei der Leber zunächst nur das System in

Betracht, welches in das Duodenum ausmündet und die Galle dorthin befördert.

Die Galle.

Gewinnung. Die Galle kann behufs chemischer Untersuchung aus der Gallenblase frisch geschlachteter Thiere entnommen werden, denn dieses Reservoir ist gross genug, um genügende Quantitäten zu liefern. Bei kleineren Thieren, und speciell für das Studium der Absonderung wird der von *Th. Schwann* erfundene Weg eingeschlagen, die Anlegung von Gallenblasenfisteln, welche nach Analogie der Magenfisteln ausführbar sind.

Bei einem seit 24^h nüchternen Hunde wird in der Linea alba dicht unterhalb des Processus xiphoïdeus ein etwa 2 Zoll langer Einschnitt gemacht, das Netz an einer gefässarmen Stelle eingeschnitten und das Packet gefasst, welches die Pfortader, die Leberarterie und den Ductus choledochus enthält. Nach der Isolirung des Letzteren mit der Hohlsonde, wird er an der Theilungsstelle, wo Duct. hepat. und Duct. cystic. abgehen, unterbunden, soweit als möglich am Rande des Pancreas bis zum Duodenum verfolgt und hier wieder unterbunden. Hierauf hebt man das unterbundene Stück mit beiden Fäden von der Unterlage empor, isolirt es vollständig und reseeirt es, worauf die Unterbindungsfäden kurz abgeschnitten werden. Es ist unerlässlich den Gallengang in dieser Weise doppelt zu unterbinden und ein möglichst grosses Stück herauszunehmen, weil sich nach der Erfahrung aller Experimentatoren der Gallengang sehr leicht wieder herstellt, besonders wenn der Abfluss der Galle aus der Fistel irgend ein Hinderniss erfährt. Nach Vollendung dieses Theiles der Operation wird nun die zur angegebenen Zeit gefüllte Gallenblase zwischen den Leberlappen mit einer *Fricke*'schen Pincette hervorgezogen, mit 2 Ligaturen jederseits an die Wände der Bauchwunde befestigt, und der Zwischenraum durchschnitten. Das Ueberfliessen der Galle in die Bauchhöhle ist ungefährlich. Wenn die Gallenblase leicht genug an die Bauchöffnung heranzuziehen, was nicht immer der Fall ist, so kann man auch eine Canüle wie bei der Magenfistel mit 2 Platten, die nur kleiner und kürzer ist, einbinden, und ganz so verfahren wie dort, was den Vortheil gewährt, gleich eine festschliessende Röhre in der Fistel zu haben. Das Letztere lässt sich übrigens auch im anderen Falle, wenn auch weniger bequem, erreichen mit einer einfach cylindrischen Canüle, auf welche von aussen nur eine Platte aufgeschoben wird, die mit 4 Löchern versehen, durch Eisendrath gegen die Bauchhaut fixirt wird. Hunde (besonders Schäferhunde) überstehen die Operation sehr gut, wenn sie rasch ausgeführt wurde, und wenn kein Blut in die Bauchhöhle gelangen konnte. Bei Kaninchen und Meerschweinchen hat man bis jetzt nur

temporäre Fisteln angelegt, was bei letzteren Thieren, deren Gallenblase sich förmlich in die Wunde eindrängt, sehr leicht ist.

Absonderung. Die Galle wird unter einem sehr geringen Drucke abgesondert. *Barisch*, *Friedländer* und *Heidenhain* bestimmten denselben für das Meerschweinchen gleich einer Wassersäule von etwa 200 Mm. Höhe. Hat die Galle diese Höhe im Manometer erreicht, so steigt sie nicht weiter, sondern sinkt in der nächsten Zeit, und wenn man Wasser in das Manometer nachfüllt, läuft dieses einfach in die Leber zurück. Der Vorgang ist möglicherweise im Grunde derselbe, wie bei der Speicheldrüse, bei welcher der Speichel durch die Oberfläche, so wie durch die Wände der Ausführungsgänge durchfiltrirt, wenn das Secret die Quecksilbersäule im Manometer nicht mehr zu heben vermag. In der Leber schlägt jedoch das Secret und auch das Wasser nicht den Weg durch die Gallenblasenmembranen in die Bauchhöhle ein, sondern es geht durch die Membranen der Gefässe in das Blut zurück, und zwar, wie erwähnt, bei sehr geringem Drucke: Das Wasser tritt dann z. B. in $^3/_4$ Stunden gleich zu 50 CC., in 2 Stunden zu 100 CC., über, also in einer Menge die $^1/_3$ vom Gewichte des ganzen Meerschweinchens betragen kann. In der That ist dieser Wasserrückfluss ins Blut so erheblich, dass die Thiere unter denselben Erscheinungen sterben, wie nach directer Einspritzung des Wassers in die Venen: die Harnblase füllt sich mit blutigem Urin, und alle Muskeln gerathen unter Quellung in heftiges, fibrilläres Zucken. Da der Druck nach einmal erreichtem Maximum wieder sinkt, und dann längere Zeit die frühere Höhe nicht wieder erreicht, so muss bei behindertem Abflusse des Secrets, auch seine Bildung eine Abnahme erleiden, d. h. die Thätigkeit der Leber muss darnach verändert werden.

Die *Menge* der abgesonderten Galle lässt sich eher bestimmen, als die irgend eines andern Secretes, weil die Absonderung der Leber nicht in dem Grade intermittirend und von besonderen mittelst der Nahrung zugleich erzeugten Reizen abhängig ist, wie die der bis jetzt betrachteten Secrete. Bei Meerschweinchen wird Verminderung der Secretion erst nach 66stündigem Fasten bemerkbar, auch Katzen und Hunde müssen länger als 24^h hungern, bis die Secretion wirklich aufhört. Die Meerschweinchen sondern auf 1 Kilo ihres Gewichts in 24 Stunden 175 Gr. Galle ab, so dass 1 Kilo Meerschweinchenleber in demselben Zeitraume 4352 Gr. Galle, d. i. mehr als das 4fache ihres Gewichts absondern würde, und da die Meerschweinchengalle etwas über 1 pCt. feste Bestandtheile enthält, so bildet 1 Kilo Leber etwa 60 Grm. fester Gallenbestandtheile in 24^h. Grössere Thiere, wie die Kaninchen und das Schaf, mit verhältnissmässig kleinen Lebern, scheiden weniger Galle aus, und wenn dieselbe auch concentrirter ist, so erreichen sie doch nicht die grosse Menge trockner Galle des Meerschweinchens. Das Gleiche gilt von den Fleischfressern: dem Hunde und der Katze. Nach *Scott*, der die ganze Galle vom Hunde in je 3 Tagen sammelte,

bildet 1 Kilo Hund in 24^h nur etwa 60 Grm. Galle mit etwa 3 Grm. festem Rückstand.

Die Gallenmenge ist nicht unabhängig von der Art der Ernährung und nicht ganz stätig; sie ist am bedeutendsten bei einer aus Fleisch und Fett gemischten Kost, etwas geringer bei reinem Fleisch, und nimmt beträchtlich ab, wenn das Fett zu sehr überwiegt. Wasser steigert die Absonderung ebenfalls, und nicht nur, weil der Wassergehalt der Galle zunimmt. Nach dem Fressen steigt die Absonderung 12—15 Stunden hindurch allmählich an, und nimmt dann wieder ab, so sehr, dass die Menge in der 16. Stunde z. B. unter die der ersten herabsinken kann.

Sogleich nach dem Verzehren einer reichlichen Mahlzeit sieht man die Absonderung aus der Fistel eines Hundes vermehrt werden, und häufig etwa eine Stunde lang so anhalten. Dann pflegt die Secretion wieder etwas zu sinken, um nun in späteren Stunden wieder eine bedeutende Steigerung zu erfahren. Die Angaben über diese Verhältnisse weichen etwas von einander ab: Während *Arnold* und *Voit* über das Ansteigen der Secretion gleich nach der Nahrungsaufnahme (was leicht zu bestätigen ist) übereinstimmend sich äussern, wird dieser Umstand von *Bidder* und *Schmidt*, von *Bernard*, sowie von *Kölliker* und *H. Müller* nicht hervorgehoben. Auch die Mittheilungen über das spätere Steigen der Gallensecretion stimmen nicht ganz überein. *Voit*, *Kölliker* und *H. Müller* finden, dass das Maximum in der 3. bis 5. Stunde oder auch zwischen der 6. bis 8. sich einstellen könne; *Bernard* verlegt es durchschnittlich auf die 7. Stunde. Nur in einem Puncte stimmen alle Beobachter überein, nämlich darin, dass sehr lange nach der Aufnahme besonders sehr reichlicher Mahlzeiten, selbst zwischen der 14. und 17. Stunde auch Maxima per Stunde auftreten können, dass aber nach dieser Zeit, die Secretion stets bedeutend sinkt.

Bei allen Thieren findet sich eine Vorrichtung zur Aufstauung der Galle, welche ihr portionenweises Abfliessen vermittelt, das aber nicht an der Gallenfistel, sondern nur an Duodenalfisteln zu beobachten ist. Die Vorrichtung besteht entweder in einer Gallenblase, oder, wo diese fehlt, in einem Sphincter des Ductus choledochus zwischen dem Darme und den reservoirartig weiten hepatischen Gängen. Für die Lebersecretion, die Beschaffenheit der Galle und für ihren Eingriff in die Darmverdauung ist diess von äusserster Wichtigkeit, wie unten gezeigt werden wird.

Chemische Zusammensetzung der Galle. Die Galle ist nicht bei allen Thieren und auch nicht immer bei demselben Thiere gleich, sondern immer noch qualitativ und quantitativ abhängig von den Secretionszeiten und dem Verweilen in der Gallenblase. Bei Gallenfistelhunden lässt sich diess künstlich hervorrufen: man nimmt wahr, dass die stetig abfliessende Galle sehr dünnflüssig und hellgelb ist, während sie nach Behinderungen des Abflusses

dunkler und schleimig wird. Die dünne Galle wird durch Essigsäure nicht oder kaum gefällt, während die Letztere einen im Essigsäureüberschusse unlöslichen, charakteristischen Mucinniederschlag giebt. Offenbar kann dieses Mucin nur aus den wirklichen Schleimdrüsen der Gallengänge und der Blase, und zum Theil auch von dem in vieler Hinsicht merkwürdigen Epithel der Gallenblase herstammen. Die Reaction frischer Galle ist ohne Ausnahme alkalisch. In der natürlichen Concentration entfärbt sie Lackmus zu leicht, sie muss deshalb vor der Probe verdünnt werden.

Gallenfarbstoffe. Frische Galle ist entweder goldroth oder grasgrün, niemals braun. Der Inhalt menschlicher Gallenblasen ist zwar in der Regel dunkelbraun, allein diese Leichenfarbe sagt nichts gegen die stets goldrothe oder grasgrüne Farbe der Galle im Erbrochenen und gegen die ebenso wechselnde Farbe der Galle aus pathologischen Fisteln der Gallenblase und des Duodenums. Im Allgemeinen scheint jedoch die Galle beim Menschen und den Fleischfressern goldroth zu sein, während sie bei den Pflanzenfressern gewöhnlich grün, oder aus wenig roth und viel grün gemischt erscheint. Stehen an der Luft, ohne Fäulniss, verändert die rothe Farbe stets in grün, so dass die Ochsengalle z. B. noch grüner, die des Hundes, so, wie die Ochsengalle wird. Nach *Valentiner*, *Brücke* u. A. kann man der Galle durch Schütteln mit Chloroform einen grossen Theil des Pigmentes entziehen. Schüttelt man schwach angesäuerte, frische Hundegalle mit Chloroform ohne viel Luft zutreten zu lassen, so nimmt die untere Flüssigkeit fast allen Farbstoff auf und färbt sich schön goldig, während die obere ganz blassgrün wird. An grün gewordener Galle ist diess nicht so deutlich, weil dann in der oberen Schicht noch eine stark grüngefärbte Lösung bleibt. Beim Verdunsten des Chloroforms hinterbleibt als ziegelrother Rückstand:

Das *Bilirubin* $C_{32}H_{18}N_2O_6$ (*Städeler*) (Syn. Hämatoïdin, Bilifulvin, Biliphäin, Cholepyrrhin). Dasselbe wird rein erhalten, durch Extraction der Verunreinigungen mit Alkohol, wiederholtes Umkrystallisiren aus Chloroform und endliche Fällung mit Alkohol. Im amorphen Zustande ist es orangefarben, etwa wie Schwefelantimon, im krystallisirten roth wie Chromsäure; es ist löslich in Chloroform, Schwefelkohlenstoff, heissem Terpenthinöl und Mandelöl. Alkalien, kohlensaure Alkalien und Ammoniak lösen es ebenfalls und Säuren schlagen es daraus flockig nieder. Auch concentrirte Natronlauge fällt diese Lösungen, weil sich eine nur im Wasser lösliche Natronverbindung bildet. Alle Alkaliverbindungen des Bilirubins sind in Chloroform unlöslich und werden deshalb aus der Chloroformlösung des Bilirubins niedergeschlagen, wenn man ein Alkali zusetzt. Diess ist der Grund, weshalb das Chloroform nur angesäuerter Galle den meisten Farbstoff entzieht. Aus schwach ammoniakalischen Lösungen können durch Chlorcalcium, Chlorbaryum, Bleizucker, Bleiessig und Silbernitrat die entsprechenden Erd- oder

Metallverbindungen des Bilirubins gefällt werden, welche sämmtlich in Aether, Alkohol und Chloroform unlöslich sind. Die Kalkverbindung von der Formel $C_{32}H_{17}CaN_2O_6$ ist im trockenen Zustande prächtig dunkelgrün, metallglänzend, genau wie manche Gallensteine.

Salpetersäure von 20 pCt. des Hydrats wirkt in der Kälte auf das Bilirubin nicht ein, in der Wärme bildet sie dunkelviolette Harzflocken, die später hellbräunlich werden und sich beim Kochen mit hellgelber Farbe lösen. Mit Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthält, geben alle Bilirubinlösungen, die sogen. *Gmelin*'sche Gallenreaction: die gelbe Farbe geht erst in Grün, dann in Blau, Violett, Rubinroth und endlich in ein schmutziges Gelb über. Alle diese Farben entsprechen einzelnen darstellbaren, unveränderlich conservirbaren Substanzen, welche Oxydationsstufen des Bilirubins darstellen, und welche hintereinander gebildet zuletzt in die schmutzig gelbe Substanz mit NO_5 übergeführt werden können. Jede Galle und jede von Galle bis zur Grenze des Wahrnehmbaren gefärbte Flüssigkeit giebt diese Reaction, die zugleich das feinste Prüfungsmittel auf Gallenfarbstoffe ist. Da millionfach verdünnte Bilirubinlösungen in 2zölliger Schicht noch deutlich gelb sind, so braucht die Galle nur sehr wenig davon zu erhalten, um ihre natürliche Farbe zu besitzen.

Die alkalischen Bilirubinlösungen verändern nun ihre Farbe an der Luft ganz so, wie die Galle selbst: sie werden grün. Schon *Heintz* war es geglückt einen braunen Farbstoff aus der Galle zu gewinnen, der diese Eigenschaft theilte, und ebenso war diess von allen früher dargestellten nicht grünen Gallenfarbstoffen bekannt. In Absorbtionsröhren über Quecksilber mit Sauerstoff zusammengebracht, lässt sich hierbei auch eine deutliche Verminderung des Gasvolumens bemerken. Der grüne Farbstoff, der entsteht, ist:

das *Biliverdin* $C_{32}H_{20}N_2O_{10}$ (*Städeler*) dessen Bildung durch folgende Formel ausgedrückt werden kann:

$$\underset{\text{Bilirubin}}{C_{32}H_{18}N_2O_6} + 2HO + 2O = \underset{\text{Biliverdin}}{C_{32}H_{20}N_2O_{10}}$$

Zur Darstellung dieses Körpers kann grün gewordene Galle oder am besten das Bilirubin benutzt werden, dessen alkalische Lösung auf flachen Gefässen der Luft ausgesetzt worden. Diese mit Salzsäure gefällt, setzt grüne amorphe Flocken ab, die in Wasser unlöslich, in Alkohol löslich sind. (Trennung vom Bilirubin). Der Alkoholrückstand ist stets amorph, dunkelgrün, nur beim Verdunsten seiner Lösung aus Eisessig bildet er unvollkommene grüngefärbte rhombische Blättchen mit abgestumpften Winkeln (*Hoppe-Seyler*). In Aether und Chloroform ist Biliverdin nicht löslich. Alle seine Lösungen sind grün, aber die in Alkalien werden mit der Zeit braun. Der Farbstoff giebt die *Gmelin*'sche Reaction, natürlich erst mit dem Blau beginnend. Das Biliverdin entsteht nicht allein unter Sauerstoffaufnahme aus Bilirubin, son-

dern auch beim Erwärmen mit Natron ohne Luftzutritt, durch eine Spaltung, bei welcher zugleich noch ein anderer nicht in Alkohol löslicher Körper auftritt. Es ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt, ob die grün secernirte Galle der Herbivoren und vieler anderer Thiere Biliverdin enthält, doch ist es wahrscheinlich, weil ein anderer von *Städeler* entdeckter Gallenfarbstoff, der bisher nur aus zersetzter Leichengalle gewonnen wurde, Biliprasin (s. unten), der in alkalischer Lösung braun aussieht, und nur mit Säuren grün wird, nicht der alkalischen und dabei zugleich grünen Rindergalle die Farbe ertheilen kann.

Das Bilirubin scheidet sich zuweilen schon beim Abdampfen der Galle in kleinen, unvollkommenen, stengelförmigen Krystallen aus und kommt auch in dieser Form, womöglich noch kleiner krystallisirt, in den Leberzellen, besonders bei Icterus der Leber vor. So wurde dieser Stoff zweifellos von *Berzelius* zuerst gesehen, und als Bilifulvin bezeichnet. Auch das sog. Cholepyrrhin und *Heintz*' Biliphäin sind damit identisch. Ebenso ist es identisch mit den von *Robin* und von *Virchow* beschriebenen rhombischen Prismen und Täfelchen des Hämatoïdins aus Lebercysten und alten Blutextravasaten der verschiedensten Körpertheile. *Städeler* macht zwar dagegen geltend, dass die rhombischen Prismen des Bilirubins in der Regel convex gebogene Prismenflächen zeigen, was bei den genannten Hämatoïdinkrystallen nicht vorkomme, allein ich habe durch Umkrystallisiren von Hämotoïdin aus einer alten Gehirnnarbe mit Chloroform eben solche wetzsteinförmige Krystalle neben längeren schmalen Prismen gewinnen können, wie aus der Galle, und andrerseits hat *Brücke* reines Bilirubin aus menschlicher Galle dargestellt, dessen Krystalle von den in Extravasaten liegenden Hämatoïdintäfelchen nicht zu unterscheiden waren.

Mit dem Bilirubin und dem Biliverdin allein scheint die Galle im Momente der Secretion gefärbt zu sein. Nach dem Tode, der Zersetzung in der Leiche oder ausserhalb, der Fäulniss überlassen, wird jede Galle, auch die grüne, endlich braun, und viel dunkler, als sie je im frischen Zustande ist. Dennoch giebt sie noch die *Gmelin*'sche Reaction, die erst nach langem Faulen am Lichte ausbleibt zu einer Zeit, wenn auch die braune Farbe wieder abnimmt. Die gefaulte Galle, und mit dieser hat man es in menschlichen Leichen fast immer zu thun, muss also andere Farbstoffe als Bilirubin und Biliverdin enthalten, welche jedoch ebenfalls mit Salpetersäure Farbenwechsel zeigen. Solche Galle unterscheidet sich zunächst von frischer dadurch, dass sie mit Säuren grün wird und diess rührt her von dem Biliprasin $C_{32}H_{22}N_2O_{12}$ (*Städeler*), das in Chloroform nicht, aber in Alkohol löslich ist. Dieser Körper ist stets amorph, löst sich in Alkalien und Ammoniak mit brauner Farbe, die beim Ansäuern wieder grün wird. Mit NO_5 giebt das Biliprasin die *Gmelin*'sche Reaction, wobei indessen das Blau sehr zurücktritt. Im trocknen Zustande ist es dunkelgrün, fast schwarz, in Wasser ganz unlöslich und auch

in Säuren nur wenig löslich. Die alkalische Lösung wird an der Luft allmählich dunkler unter Bildung sogenannter Huminsubstanz und giebt später die *Gmelin*'sche Probe nicht mehr. Zuletzt, namentlich im Lichte, tritt Entfärbung ein. Die Bildung des Biliprasins aus dem Biliverdin geschieht durch Aufnahme von Wasser:

$$\underset{\text{Biliverdin}}{C_{32}H_{20}N_2O_{10}} + 2HO = \underset{\text{Biliprasin}}{C_{32}H_{20}N_2O_{12}}$$

Alle hier aufgeführten Farbstoffe schlagen sich leicht auf Thierkohle nieder, so dass die Galle durch dieses Mittel vollständig entfärbt werden kann. Bilirubin und Biliverdin sind beide in Wasser nicht löslich, sie müssen deshalb in der Galle ein besonderes Lösungsmittel finden. Dieses kann ein Alkali sein, d. h. die Gallenfarbstoffe können in der Galle als leicht lösliche Alkaliverbindungen enthalten sein; da sie aber nach dem Ansäuern der Galle nicht gefällt werden, so muss diese noch ein anderes Lösungsmittel enthalten. Dieselben sind die sogen. Gallensäuren, specifische Bestandtheile der Galle.

Krystallisirte Galle. *Plattner* entdeckte, dass Lösungen eingedampfter, fester Galle in absolutem Alkohol mit Aether einen harzigen Niederschlag geben, der unter Alkoholäther sich allmählich in prächtige Krystalle umwandelt. Um diese Krystalle rein zu erhalten, wird Galle auf $^1/_4$ ihres Volums eingedampft, mit überschüssiger Thierkohle zerrieben, der schwarze Brei bei 100° vollkommen getrocknet, noch warm in einen Kolben gethan, mit absolutem Alkohol übergossen, und nach längerer Digestion und Schütteln filtrirt. Das Filtrat ist wasserklar und giebt mit einem Ueberschusso von Aether versetzt, sogleich einen aus mikroskopischen Krystallen bestehenden pulverigen Niederschlag, wenn dio Mischung keine Spur Wasser enthielt. Im entgegengesetzten, gewöhnlicheren Falle entsteht zuerst eine milchige Trübung, die sich rasch in Form eines harzigen Niederschlages absetzt und nach einigen Tagen die Umwandlung in schöne, grosse, warzige Gruppen seideglänzender Krystallnadeln erleidet. Mit absolutem Aether gewaschen und im Vacuum von Aether befreit, sind solche Präparate haltbar. Ohne diese Vorsicht ziehen die Krystalle jedoch Wasser an, werden wieder harzig und lösen sich zu einer syrupösen Flüssigkeit auf. Die krystallisirte Galle ist äusserst leicht löslich, und schmeckt bittersüss, wie die Galle selbst. Mit concentrirter Schwefelsäure schwach erwärmt, wird sie harzig, löst sich dann und bildet nach einiger Zeit eine prachtvoll grün und gelb fluorescirende Flüssigkeit. (*Frerichs* und *Städeler*). Mit einer Spur Zucker und mit Schwefelsäure so versetzt, dass die Temperatur nicht unter 50° C. bleibt und nicht über 60° C. steigt, entsteht eine intensiv purpurviolette Lösung. (*Pettenkofer*'sche Gallenprobe). Beide Reactionen rühren her von einer durch Zersetzung aus jeder Galle entstehenden stickstofffreien Säure, die in jeder

Galle gepaart mit stickstoffhaltigen Körpern vorkommt, und in Verbindung mit Alkalien die gallensauren Salze ausmacht.

Die **Gallensäuren** sind erst von *Strecker* als Gallenbestandtheile aufgefasst worden, während die frühere Chemie in der Galle ein sogen. Gallenharz annahm, das indessen später als ein Zersetzungsproduct der Gallensäuren erkannt wurde.

Die Lösung der krystallisirten Galle giebt mit neutralem Bleiacetat einen schweren Niederschlag, und nach der vollständigen Ausfällung dieses, mit basischem Bleiacetat eine zweite pflasterähnliche Fällung. Diese Niederschläge sind die Bleisalze zweier Säuren, der Glycocholsäure und der Taurocholsäure.

Die **Glycocholsäure** $C_{52}H_{43}NO_{12}$ (Syn. Cholsäure) findet sich in der Rindergalle in grosser, in menschlicher Galle und der der Fleischfresser in sehr geringer Menge. Aus dem angeführten Bleiniederschlage wird sie durch Auflösen des Salzes in heissem Alkohol, Zesetzen mit Schwefelwasserstoff und Versetzen der concentrirten alkoholischen Lösung mit Wasser erhalten. Auch durch Versetzen einer concentrirten wässrigen Lösung krystallisirter Galle mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Entstehung einer bleibenden Trübung wird sie gewonnen, wobei sie sich allmählich in feinen seidenglänzenden Nadeln ausscheidet. Nach dem Abpressen und Waschen mit wenig Wasser wird sie in Alkohol gelöst und durch Verdunsten bei niederer Temperatur umkrystallisirt. In Wasser und Aether sehr wenig löslich, wird sie davon aus alkoholischer Lösung gefällt, anfangs harzig, später krystallinisch werdend. Von Alkalien wird Glycocholsäure gelöst unter Bildung von Alkalisalzen, auch treibt die Säure aus kohlensaurem Alkali, beim Abdampfen Kohlensäure aus (*Hoppe-Seyler*). Diese Lösungen sind es, die nach Analogie der Galle behandelt, wieder krystallisirte Galle liefern. *Hoppe-Seyler* entdeckte die rechtsseitige Circumpolarisation der Glycocholsäure, die für gelbes Licht $= + 29^{\circ},0$ ist. Die specifische Drehung des Natronsalzes ist $= + 25^{\circ},7$. Der Geschmack der Säure ist ähnlich dem der Galle, ein Gemisch von süss und vorwiegender Bitterkeit. In concentrirter Schwefelsäure gelöst, scheidet sie beim Erwärmen einen amorphen Niederschlag aus, der in Wasser unlöslich, in Alkohol löslich ist, nicht mehr krystallisirt und aus Cholonsäure $C_{52}H_{41}NO_{10}$ besteht, also aus einer noch stickstoffhaltigen Säure. Das Barytsalz der Cholonsäure ist nicht wie das der Glycocholsäure in Wasser unlöslich (*Hoppe-Seyler*). Wird Glycocholsäure mit starker Salzsäure gekocht, so bildet sich eine harzige Masse, die aus einer stickstofffreien Säure der Cholalsäure und einem harzigen Körper, dem Dyslysin besteht. Aller Stickstoff findet sich nach längerem Kochen in der Lösung, die nun die Salzsäureverbindung des sog. Paarlings der ursprünglichen Gallensäure enthält.

Glycocoll (Syn. Glycin, Leimzucker, Amidoessigsäure) $C_4H_5NO_4$. Nach vollendeter Zersetzung der Glycocholsäure durch längeres Kochen mit Säuren scheidet sich beim Erkalten ein festes Harz ab, von dem die Flüssigkeit abgegossen und eingedampft wird. Das zurückbleibende salzsaure Glycocoll wird in Wasser gelöst, mit Bleioxydhydrat erwärmt, vom Chlorblei geschieden, in die Lösung Schwefelwasserstoff geleitet, und nach der Trennung vom Schwefelblei zur Krystallisation abgedampft. Das Glycocoll bildet grosse, farblose, harte rhomboedrische Krystalle (häufig mit convexen Flächen), die in Wasser leicht, in heissem Alkohol sehr wenig, in kaltem Alkohol unlöslich sind. Die Lösungen haben saure Reaction und deutlich süssen Geschmack. Das Glycocoll kommt nicht allein in der Galle, sondern auch im Blute und im Harne, mit Benzoësäure gepaart, als Hippursäure vor, und entsteht auch als ein Zersetzungsproduct aus dem Glutin, in geringer Menge selbst aus Eiweisskörpern. Es wurde auch synthetisch von *Perkin* und *Duppa* aus Monobromessigsäure, von *Cahours* aus Monochloressigsäure dargestellt.

$$\underset{\text{Monochloressigsäure}}{C_4H_3ClO_4} + 2NH_3 = \underset{\text{Glycocoll}}{C_4H_5NO_4} + NH_4Cl$$

oder

$$\left.\begin{matrix} C_4\widehat{H_2Cl}\,O_2 \\ H \end{matrix}\right\} O_2 + \left.\begin{matrix} H_2 \\ H_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2 = \left.\begin{matrix} C_4\widehat{H_2}(NH_2)O_2 \\ H \end{matrix}\right\} O_2 + NH_4Cl.$$

Die Entstehungs- und Zersetzungsweisen und das zwieschlächtige Verhalten des Glycocolls, gegen Säuren wie das einer Ammoniakbase, gegen Basen, wie das einer Säure, indem 1 At. H gegen eine äquivalente Menge Metall ausgetauscht wird, beweisen, dass der Körper ein Amid ist. Das Glycocoll ist das Amid der Essigsäure, ist Amidoessigsäure. Durch salpetrige Säure wird es, wie alle Amide zerlegt in eine Nfreie Säure, HO und N.

$$2\underset{\text{Glycocoll}}{(C_4H_5NO_4)} + 2NO_3 = \underset{\text{Glycollsäure}}{C_8H_8O_{12}} + 2HO + 4N.$$

Mit trocknem Aetzbaryt erhitzt, liefert es neben Ammoniak auch Methylamin, mit Kalihydrat nur Ammoniak: der Rückstand enthält Cyankalium und oxalsaures Kali. Mit Bleisuperoxyd und verdünnter Schwefelsäure erwärmt, entweichen Kohlensäure und Blausäure. Das Glycocoll löst fast alle Metalloxyde (Bleioxyd, Kupferoxydul etc.) leicht auf, und giebt damit schön krystallisirende Verbindungen, mit Kupfer z. B. die Verbindung

$$\left.\begin{matrix} C_4\widehat{H_2}(H_2N)O_2 \\ Cu \end{matrix}\right\} O_2.$$

Dieses Salz bildet sich, wenn man die *Trommer*'sche Probe mit Glycocoll statt mit Zucker anstellt, und wird aus der dunkelblauen Lösung durch Alkohol in schönen Krystallen gefällt. Auch mit Salzen geht das Glycocoll krystallinische Verbindungen ein. Unter den Verbindungen mit Säuren ist die bei der Darstellung erwähnte äusserst leicht lösliche $C_4H_5NO_4HCl$ zu erwähnen, die ebenfalls krystallisirt.

Die sog. *Gallenharze* bilden sich bei der Behandlung der Glycocholsäure mit Säuren und bestehen aus Cholalsäure und Dyslysin.

Cholalsäure $C_{48}H_{40}O_{10}$. (Syn. Cholsäure) entsteht ohne Uebergang in Dyslysin nach 24stündigem Kochen der Galle, oder der Glycocholsäure mit concentrirter Kalilauge oder mit heiss gesättigtem Barytwasser. Durch Ausfällen aus dem löslichen Barytsalze mit HCl, Waschen mit Wasser, Auflösen in Kali, Zusatz von Aether, und Wiederfällen mit HCl scheidet sie sich nach einigen Tagen krystallinisch aus. Die Cholalsäure existirt im amorphen und im krystallinischen Zustande. Nach *Hoppe* krystallisirt sie aus der Lösung der amorphen Säure in Aether in vierseitigen Säulen mit zwei Pyramidenflächen am Ende jederseits, während sie sich aus heissen alkalischen Lösungen in tetragonalen Octaëdern, öfter in Tetraëdern abscheidet. Die ersteren Krystalle enthalten 2 At., die letzteren 5 At. Krystallwasser. Dieselben sind farblos, unlöslich in Wasser, leicht in Alkohol, sehr schwer in Aether löslich, während die amorphe, knetbare Säure in Wasser etwas und in Aether ziemlich leicht löslich ist. Beim Erhitzen treibt die Säure aus Soda Kohlensäure aus. Ihre Alkaliverbindungen sind in Alkohol, schwer löslich, aus wässeriger Lösung werden sie durch Aetzkali, auch durch kohlensaure Alkalien ölartig, in der Kälte krystallinisch erstarrend ausgeschieden.

Durch Kochen mit Säuren und bei 200° C. bildet sich aus der Cholalsäure das Dyslysin $C_{48}H_{36}O_{6}$, das nur in Aether, nicht in Alkohol und Wasser löslich ist. Ein Gemisch von Cholalsäure und Dyslysin, das in Alkohol ganz löslich ist, weil die alkoholische Cholalsäurelösung das Dyslysin auflöst, wurde früher als Choloïdinsäure bezeichnet. Die spec. Drehung der wasserfreien Cholalsäure beträgt + 50°, die der Krystalle mit 5HO + 35° für gelbes Licht. In der alkoholischen Lösung des Natronsalzes beträgt die Drehung nur + 31°,4. (*Hoppe-Seyler*) Das Dyslysin entsteht aus der Cholalsäure durch Wasserentziehung:

$$\underset{\text{Cholalsäure}}{C_{48}H_{40}O_{10}} - 4HO = \underset{\text{Dyslysin}}{C_{48}H_{36}O_{6}}$$

Beim Kochen mit alkoholischer Kalihydratlösung nimmt das Dyslysin das Wasser wieder auf, so dass wieder Cholalsäure entsteht.

Die Cholalsäure hat einen rein bitteren Geschmack, ohne süsse Beimischung und giebt die *Pettenkofer*'sche Gallenreaction, sowie die von *Frerichs* und *Städeler* beschriebene Färbung mit reiner Schwefelsäure. Die chemische Constitution dieser Säure ist unbekannt. Mit Salpetersäure zersetzt, liefert sie unter andern Stoffen: Essigsäure, Valeriansäure, Capronsäure, Oxalsäure und Cholesterinsäure ($C_{16}H_{10}O_{10}$). Die Glycocholsäure hat noch nicht aus der Cholalsäure und dem Glycocoll regenerirt werden können. Ihre Zersetzung in diese beiden Stoffe geschieht durch Wasseraufnahme

$$\underset{\text{Glycocholsäure}}{C_{52}H_{43}NO_{12}} + 2HO = \underset{\text{Cholalsäure}}{C_{48}H_{40}O_{10}} + \underset{\text{Glycocoll}}{C_{4}H_{5}NO_{4}}$$

Die Glycocholsäure ist sonach als Cholacetamidosäure aufzufassen:

$$\left.\begin{matrix} C_{45}H_{39}(C_4H_2(NH_2)O_2)O_8 \\ H \end{matrix}\right\} O_2.$$

Die zweite nur durch Bleiessig aus Galle fällbare Säure ist ebenfalls stickstoffhaltig, enthält aber ausserdem noch Schwefel.

Die **Taurocholsäure** (Syn. Choleïnsäure) $C_{52}H_{45}NO_{14}S_2$. Darstellung: Aus neutralisirter Rindergalle, die überwiegend Glycocholsäure enthält, wird sie, nach Ausfällung dieser, vollständig durch Bleiessig und Ammoniak gefällt. Der Niederschlag in Alkohol gelöst und mit überschüssiger Soda versetzt, zur Trockne abgedampft, giebt an absoluten Alkohol nur das Natronsalz ab, das mit Aether harzig fällt und sich später in schöne seidenglänzende Krystallnadeln verwandelt. Aus diesem reinen Salze (*Hoppe-Seyler*) ist die Säure durch Verwandlung in das Bleisalz, Fällung seiner alkoholischen Lösung mit SH, und Verdunsten des Alkohols bei niederer Temperatur als ein Syrup zu erhalten, der bisher noch nicht krystallisirt werden konnte. Die Taurocholsäure ist im Gegensatze zur Glycocholsäure in Wasser sehr leicht löslich, von intensiv saurer Reaction, und sehr leicht zersetzlich (durch Fäulniss, bei 100° C. etc.) Sie ist in Alkohol leicht, in Aether nicht löslich, und schmeckt rein bitter.

Die spec. Drehung beträgt bei alkoholischen Lösungen des Natronsalzes für gelbes Licht $+ 24°,5$.

Durch Kochen mit verdünnten Säuren oder mit Alkalien zerfällt sie in einen schwefel- und stickstoffhaltigen Paarling, das Taurin, und in Cholalsäure.

$$\underset{\text{Taurocholsäure}}{C_{52}H_{45}NO_{14}S_2} + 2HO = \underset{\text{Cholalsäure}}{C_{48}H_{40}O_{10}} + \underset{\text{Taurin}}{C_4H_7NO_6S_2}.$$

Das **Taurin** $C_4H_7NO_6S_2$ wird durch Zersetzen von Galle, besonders der der Fleischfresser, oder von Taurocholsäure mit siedender Salzsäure erhalten. Nach dem Abdampfen der HCl wird das salzsaure Glycocoll mit absolutem Alkohol extrahirt, der Rückstand in Wasser gelöst und unter Zusatz von Alkohol, worin das Taurin unlöslich ist, krystallisirt. Die Krystalle sind farblos, glasglänzend, und bilden vierseitige, häufiger sechsseitige Prismen mit vierseitigen Pyramiden an beiden Enden, Krystalle, die oft zolllang werden. Das Taurin löst sich in etwa 15 Th. kalten Wassers, bedeutend leichter in heissem Wasser, in Kalilauge und in ammoniakhaltigem absolutem Alkohol. Seine Lösung ist neutral. Obwohl noch keine Verbindungen des Taurins mit Säuren, Basen oder Salzen dargestellt werden konnten, scheint es doch nicht ganz indifferent zu sein, wie aus der Löslichkeit in absolutem Alkohol bei Gegenwart wasserfreien Ammoniaks, und aus seinem Vermögen Bleioxydhydrat in beträchtlicher Menge zu lösen hervorgeht (*Kolbe*). An der Luft zersetzen sich diese Lösungen wieder, die erste, indem Ammoniak entweicht, die andere, indem CO_2 aufgenommen und kohlensaures Bleioxyd

ausgeschieden wird. Das Taurin zersetzt sich nicht unter 240° C., höher erhitzt verbrennt es unter Entwicklung schwefliger Säure. Der Schwefel kann nicht beim Kochen mit Kalilauge als Schwefelkalium erhalten werden, aber als Schwefelsäure, wenn man Taurin mit reiner Soda zerrieben, in Salpeter schmilzt. Die so erhaltene Salzmasse wird nach der Zerstörung des Taurins, mit HCl angesäuert, von Chlorbaryum gefällt. Hieraus folgt, dass der Schwefel oxydirt im Taurin enthalten sein muss, etwa so wie in dem damit isomeren sauren schwefligsauron Aldehydammoniak, $C_4H_4O_2NH_3, 2SO_2$, das jedoch mit Säuren erwärmt, schweflige Säure entwickelt. Nach seiner künstlichen synthetischen Darstellung aus isäthionsaurem Ammoniak ist das Taurin eine Amidosäure. Isäthionsaures Ammoniak verliert beim Erhitzen auf 200° C. 2 Aeq. HO und geht in Taurin über (*Strecker*)

$$C_4H_9O_8NS_2 = \text{Isäthionsaures Ammoniak}$$
$$-H_2O_2$$
$$= C_4H_7O_6NS_2 = \text{Taurin.}$$

Von *Kolbe* wurde das Taurin neuerdings dargestellt durch Einwirkung von Ammoniak auf Chloräthylschwefelsäure (aus dem Silbersalze)

$$\underset{\text{Chloräthylschwefelsäure}}{C_4H_5ClS_2O_4} + 2NH_3 = \underset{\text{Taurin.}}{C_4H_7NS_2O_6} + NH_4Cl$$

Das Taurin ist also Amidoäthylschwefelsäure.

In frischer Galle ist niemals Taurin, Glycocoll oder Cholalsäure enthalten, sondern es kommen darin immer nur die beiden gepaarten Gallensäuren an Alkalien gebunden, vor. Ausser den bisher genannten, für specifisch gehaltenen Bestandtheilen, enthält die Galle constant:

Cholesterin $C_{52}H_{44}O_2$ (Syn. Gallenfett), das aus der ätherisch alkoholischen Lösung, aus welcher die krystallisirte Galle sich abgesetzt hat, durch Verdunsten gewonnen werden kann. In Wasser unlöslich, löslich in Alkohol, sehr leicht in Aether, Chloroform und Benzol, krystallisirt es aus wasserfreien Lösungen in feinen seidenglänzenden Nadeln, aus wasserhaltigen, in äusserst dünnen rhombischen Tafeln mit spitzen Kantenwinkeln von 79°,30—87°,30, die sich auch zuweilen aus der Galle beim Eindampfen als atlasglänzender Niederschlag absetzen. Obgleich das Cholesterin in Wasser unlöslich ist, kommt es doch in der Galle gelöst vor, weil die gallensauren Alkalien ein Lösungsmittel dafür bilden. Ebenso verhalten sich Seifen zu Cholesterin. Die Lösungen des Cholesterins drehen die Polarisationsebene nach links, die spec. Drehung, unabhängig vom Lösungsmittel, ist für gelbes Licht = 32° (*Hoppe-Seyler*).

Das Cholesterin schmilzt bei 145° C. und sublimirt bei 360° C. ohne Luftzutritt unzersetzt. Mit concentrirter Schwefelsäure bildet es rothgefärbte harzartige Kohlenwasserstoffe, die Cholesteriline, die sich mit Iod blau färben. Beim Erhitzen mit Eisessig bilden sich schöne, lange seidenglänzende

Nadeln, die mit Alkohol und Wasser behandelt, wieder in ihre ursprünglichen Bestandtheile zerfallen. *Berthelot's* Untersuchungen zufolge ist das Cholesterin ein einatomiger Alkohol = $\left.\begin{matrix} C_{52}H_{43} \\ H \end{matrix}\right\} O_2$, der wie der gewöhnliche Weingeist, Kohlenwasserstoffe und zusammengesetzte Aether liefern kann. Dem Kohlenwasserstoffe C_4H_4, dem ölbildenden Gase, das aus gewöhnlichem Alkohol dargestellt werden kann, entspricht das Cholesterilin $C_{52}H_{42}$; dem Essigsäureäthyläther $\left.\begin{matrix} C_4H_5 \\ C_4H_3O_2 \end{matrix}\right\} O_2$ der Essigsäurecholesterinäther $\left.\begin{matrix} C_{52}H_{43} \\ C_4H_3O_2 \end{matrix}\right\} O_2$. Diese zusammengesetzten Aether des Cholesterins entstehen beim starken Erhitzen des Cholesterins mit vielen organischen Säuren in zugeschmolzenen Röhren, als neutrale, fettähnliche, in Aether lösliche Körper, die erst nach längerem Erwärmen mit Alkalien (Verseifung) wieder die angewendete Säure als Salz liefern unter Regeneration des Cholesterinalkohols. Siedende Salpetersäure bildet aus dem Cholesterin einige Producte, welche unter denselben Verhältnissen auch bei der Cholalsäure auftreten, nämlich Essigsäure, Capronsäure und Cholesterinsäure.

In sehr geringer Menge enthält jede Galle auch Fett, das neben dem Cholesterin aus der Aetherlösung zurückbleibt, und Spuren von fettsauren Alkalien, Seifen. Die Aschenbestandtheile der Galle sind hauptsächlich Chlornatrium, Chlorkalium, dann phosphorsaures Natron, Kali und Magnesiaphosphat, Spuren von Eisen, Mangan, auch Kieselsäure. Diese sämmtlichen, die Galle componirenden Stoffe sind nun in sehr wechselnden quantitativen Verhältnissen darin enthalten.

Die Concentration der Galle ist zunächst abhängig von der Nahrung und der Zeit nach der Aufnahme derselben. Fleischnahrung erzeugt eine concentrirtere Galle als Brod, oder gar Brod und viel Wasser, ebenso wird die Galle verdünnter nach nicht zu ausgedehntem Fasten. Enorm ist die Veränderung, welche die Galle durch Stagniren in der Blase erleidet, so dass Lebergalle, mit durchschnittlich 5 pCt. festen Bestandtheilen, auf 10—20 pCt. gelangen kann. Der Einfluss der verschiedensten Krankheiten hat bisher nie genügend ermittelt werden können, weil die zahlreichen und sorgfältigen Untersuchungen sich auf Leichengalle beschränken mussten, welche kein Urtheil über die frische Galle zulassen. Frische menschliche Galle von Enthaupteten oder durch Sturz und Verwundungen getödteten Individuen stammend, enthält nach *v. Gorup-Besanez*:

Wasser	822,7	—	908,1
Feste Stoffe	177,3	—	91,3
Gallensaure Alkalien	107,9	—	56,5
Fett und Cholesterin	47,3	—	30,9
Mucin und Pigment	23,9	—	14,5
Asche	10,8	—	6,3

Die einzelnen Analysen zeigen, dass die Blasengalle offenbar sehr verschiedene Zusammensetzung hat. Höchst merkwürdig ist die Verschiedenheit des **Schwefelgehaltes** in der Galle verschiedener Thiere. Da die Galle fast gar keine schwefelsauren Salze enthält, und der Schwefelgehalt deshalb ein Mass für den Gehalt an Taurocholsäure gegenüber der Glycocholsäure giebt, so ist seine Kenntniss von besonderem Interesse. 100 Theile gereinigter und getrockneter Galle enthalten von der

Gans	6,34
Boa Anaconda	6,24
Hund	6,21
Fuchs	5,96
Hammel	5,71
Wels	5,12
Wolf	5,03
Huhn	4,96
Rind	3,58
Schwein	0,33

Taurochols. Natron = 6 pCt. S.
Taurochols. Kali = 5,8 „ S.

Wie man sieht, kann die Fleisch- oder Pflanzennahrung hierauf kaum von Einfluss sein, denn unter den hohen wie unter den niederen Zahlen für den Schwefel finden sich sowohl Fleisch- als Pflanzenfresser. Die menschliche Galle gehört zu den schwefelreicheren, sie enthält, wie die des Hundes, überwiegend Taurocholsäure.

Auch qualitativ stimmen die Gallen der Thiere nicht mit einander überein. Sie enthalten zwar sämmtlich Pigmente, welche die *Gmelin*'sche Reaction geben, und geben auch durchweg die *Pettenkofer*'sche Reaction, allein die stickstofffreie Säure, welche von den überall identischen Paarlingen, dem Glycocoll und dem Taurin, sich abspaltet, ist nicht immer dieselbe. Man kennt eine Chenocholalsäure ($C_{54}H_{44}O_8$), eine Hyocholalsäure ($C_{50}H_{40}O_8$), eine Cholalsäure der Bezoarziegen ($C_{40}H_{36}O_8$), d. i. die Lithofellinsäure der Bezoare. Auch im Guano kommt eine Säure vor, welche sämmtliche Gallensäurereactionen giebt und auch rechtsseitige Circumpolarisation zeigt, wie *Hoppe-Seyler* nachgewiesen. Aus diesem Verhalten und der Zusammensetzung geht hervor, dass es verschiedene homologe Cholalsäuren giebt, welche sämmtlich fähig sind mit Glycocoll und Taurin gepaarte Säuren zu bilden. In der in vieler Hinsicht merkwürdigen Schweinegalle fand *Strecker* auch eine organische Base, das Cholin $C_{10}H_{13}NO_2$ dar.

Heterogene Bestandtheile der Galle. Man weiss seit langer Zeit, dass die Leber das Organ ist, in welchem sich heterogene, dem Organismus zugeführte Stoffe ansammeln.

Gifte werden, nach chronischen Vergiftungen namentlich, mit Recht immer zuerst in der Leber aufgesucht, und man hat oft Blei, Arsen, Anti-

mon und Kupfer darin aufgefunden. Diese Metalle finden sich auch sehr häufig in Gallenconcrementen und müssen folglich aus der Leber in die Galle übergegangen sein. *Cl. Bernard* hat dies für den Kupfervitriol direct nachgewiesen, den er in der Galle sehr bald nach Einspritzungen kleiner Mengen in die Venen wiederfand. Iodkalium geht ebenfalls sehr leicht aus dem Blute in die Galle über. Auch flüchtige Substanzen, z. B. Terpenthin scheinen nach *Mosler* und *Bernard* in die Galle zu gelangen, da sie ihr einen eigenthümlichen, übrigens von dem Veilchengeruch des gleichzeitig entleerten Urins verschiedenen Geruch ertheilen.

Calomel, von welchem die Sage geht, dass er die Gallenabsonderung vermehre, geht nach kürzerem Gebrauche nicht in die Galle über, ja nach den einzigen genauen Untersuchungen über diesen Gegenstand von *Scott* setzt der Calomel sogar die 24stündige Gallenabsonderung etwas herab.

Stoffe, welche in pathologischen Fällen von Wichtigkeit für die Galle sein können, sind das Eiweiss und der Zucker. Beide gehen in die Galle über, finden sich normal aber niemals darin. In Bezug hierauf lauten allerdings die Leichenbefunde anders, allein man darf nicht vergessen, dass nach dem Tode eine Diffusion des Leberzuckers durch die Membranen der Gallengänge stattfinden kann, welche während des Lebens nie besteht. In der Leiche diffundiren bekanntlich die gefärbten Bestandtheile der Galle sehr leicht durch die Membranen der Blase und der grösseren Gänge, die doch während des Lebens, weder auf der innern noch auf der äusseren Oberfläche niemals gefärbt sind. Ein Blick auf die schnell abgespülte Gallenblasenschleimhaut eines eben getödteten Thieres genügt, diess zu entscheiden. Die hierbei entleerte Galle enthält ferner nie Zucker, so wenig, wie Galle aus einer Fistel, selbst, wenn man sie vorher hatte stagniren lassen. Nur wenn der Zuckergehalt des Blutes abnorm steigt, und 0,03 pCt. des trocknen Blutrückstandes übersteigt, geht etwas davon in die Galle über. Bei Kaninchen von 1 Kilo Gewicht genügt die Injection von 1 Gr. Traubenzucker, um zuckerhaltige Galle zu erzeugen. Nach *Bernard* geht der Zucker hierbei eher in die Galle, als in den Urin über. — Auch eiweisshaltige Galle lässt sich künstlich erzeugen, durch Einspritzung von so viel Wasser in die Venen, dass der Urin zugleich eiweisshaltig wird.

Die Gallenblase, seltener die Gallengänge, enthalten zuweilen beim Menschen und auch beim Rinde Concremente, sog. Gallensteine. Beim Rinde bestehen dieselben vorzugsweise aus einem gefärbten kalkhaltigen Kerne und darum gelagerten Cholesterinschichten; kleinere, rundliche, Gries bildende Concremente bestehen aus wenig Farbstoff, kohlensaurem Kalk und Kalkphosphat. In der menschlichen Galle kann man zweierlei Steine unterscheiden, 1) solche, welche vorzugsweise aus Cholesterin bestehen, und 2) cholesterinarme, höckerige und bröckelige, dunkelgrüne, fast schwarze, metallischglänzende Concremente. Die Farbe der cholesterinreichen Steine ist sehr verschieden. Es

giebt solche, welche mit Ausnahme des immer gefärbten Kerns, ganz aus fast durchsichtigem Cholesterin bestehen, während andere abwechselnd braune und helle Schichten zeigen. Diese Steine sind es, welche gewöhnlich eine bedeutende Grösse erreichen, und ihre Farbe ist auch in den cholesterinarmen Schichten immer viel heller, als die der kleinen bröckeligen, niemals wachsartigen Concremente. Zuweilen ist die Farbe ziegelroth, wie amorphes Bilirubin, was man ebenfalls an den kleinen Bröckeln niemals wahrnimmt.

Die Gallensteine enthalten mehrere Stoffe, welche in unzersetzter Galle niemals vorkommen, und welche bei dem derben Gefüge der grösseren, auch nicht gut aus der gefaulten Galle der Leichen erst nachträglich können hineingelangt sein, vielmehr schon bei ihrer Bildung vorhanden gewesen sein müssen. Es mag hier zuvor bemerkt werden, dass in der Leichengalle, weil sie durch Fäulniss zersetzt ist, namentlich Taurocholsäure häufig nicht mehr vorhanden ist, sondern freies Taurin, und ein cholalsaures Salz, das dann auch nach Entfernung des Schleimes mit Alkohol, durch Essigsäure gefällt wird. Der aus menschlicher Galle so erhaltene Niederschlag kann sehr bedeutend sein, weil dieselbe hauptsächlich aus taurocholsauren Salzen besteht. Ferner kann aber auch die Galle nach der Fäulniss Farbstoffe enthalten, die in der frischen nicht vorkommen, und zwar solche, deren Entstehung bei der Fäulniss vorher frisch untersuchter Galle nachweisbar ist.

In der Regel enthalten die Gallensteine neben den normalen Stoffen, Bilirubin, Biliverdin, Kalksalzen und Cholesterin, noch Bilifulvin und sog. Bilihumin, so wie eine in Wasser nicht lösliche Gallensäure — das Gemisch von Cholalsäure und Dyslysin, welches man Choloïdinsäure genannt hat.

Die vorhin beschriebenen normalen Gallenfarbstoffe sind in der Galle selbst in viel zu geringer Menge enthalten, um in Quantitäten daraus gewonnen werden zu können, welche zur Feststellung ihrer Zusammensetzung und aller ihrer Eigenschaften erforderlich sind. *Städeler* bediente sich deshalb bei seiner Untersuchung über die ganze Reihe der Gallenfarbstoffe, wie seine Vorgänger, der Galleneoncremente.

Werden die Gallensteine mit Wasser abgewaschen, zerpulvert und zuletzt mit heissem Wasser extrahirt, so geben sie an heissen Alkohol alles Cholesterin ab, das nach dem Erkalten des sehr wenig gefärbten Filtrats fast rein auskrystallisirt. Beim Abdampfen dieser Lösung und nach wiederholter Entfernung der Cholesterinreste, hinterbleibt immer etwas harzige Masse, welche alle Reactionen der Gallensäure giebt und zum Theil in Aether sich löst und der Hauptmasse nach aus sogen. Choloïdinsäure besteht.

Zur Darstellung der Farbestoffe verfährt man nach *Städeler* folgendermassen: Die zerriebenen Steine werden durch Aether von Fett und Cholesterin befreit, der Rückstand zur Entfernung beigemischter gallensaurer Salze, mit heissem Wasser extrahirt, dann wiederholt mit Chloroform aus-

gekocht. Die so erhaltene Lösung enthält nur wenig Farbstoff, entsprechend dem nicht an Basen gebundenen Bilirubin, (das übrigens auch in frischer Galle in kleiner Menge frei vorkommt, da Chloroform aus nicht angesäuerter Galle kleine Mengen Pigment aufnimmt). Der mit Chloroform extrahirte Gallensteinrückstand wird hierauf mit verdünnter Salzsäure behandelt, die viel Kalk und Magenesia und verhältnissmässig wenig Phosphorsäure unter Kohlensäureentwicklung auszieht. Das in Salzsäure gelöste entspricht zum grössten Theile den mit dem Pigment der Steine verbundenen Erden. Aus dem jetzt bleibenden Reste der Concremente nimmt siedendes Chloroform beträchtliche Mengen Farbstoff auf, ein Gemisch von Bilirubin und Bilifuscin, welches letztere aus dem Verdampfungsrückstande mit absolutem Alkohol extrahirt wird. Der mit Chloroform völlig erschöpfte Gallensteinrückstand hat eine helle Olivenfarbe, und giebt an Alkohol Biliprasin ab, nach dessen Entfernung immer noch etwas Bilirubin zurückbleibt, das nun abermals mit siedendem Chloroform fortgenommen wird. Was jetzt von den Gallensteinen noch übrig bleibt, ist in Wasser, Alkohol, Chloroform, Aether nnd in verdünnten Säuren unlöslich. Diese Substanz, die nur in Alkalien und Ammoniak sich löst, und weniger bemerkbaren Farbenwechsel bei der *Gmelin*'schen Probe zeigt, ist *Städeler's* Bilihumin (vielleicht identisch mit dem von *Brücke* früher als Bilifuscin bezeichneten braunen Körper, der in gefaulter Galle vorkommt, aber gar keine *Gmelin*'sche Probe giebt). Die Beziehungen aller angeführten Gallen- und Gallensteinfarbstoffe zu einander, lässt sich in folgender Weise ausdrücken:

$$\underset{\text{Bilirubin}}{C_{32}H_{18}N_2O_6} + 2HO = \underset{\text{Bilifuscin}}{C_{32}H_{20}N_2O_8}$$

$$+ 2HO + 2O \qquad\qquad + 2HO + 2O$$

$$= \qquad\qquad =$$

$$\underbrace{\underset{\text{Biliverdin}}{C_{32}H_{20}N_2O_{10}} + 2HO = \underset{\text{Biliprasin}}{C_{32}H_{22}N_2O_{12}}}_{\text{Bilihumin.}}$$

Die Gallensteine enthalten also wenig freies Pigment, sondern hauptsächlich an Kalk und Magnesia gebundene Farbstoffe. Von diesen gehört nur das Bilirubin der normalen Galle an. Biliverdin, das in der Galle vorkommen kann, fehlt in den Steinen. Das Biliprasin kommt möglicherweise in normaler Galle vor, wenn die grüne Farbe, welche sie beim Stagniren in der Gallenblase (auch beim Hunde) während des Lebens annimmt, davon herrührt. Die Annahme hat eine gewisse Wahrscheinlichkeit, weil sie die einzige ist, welche übrig bleibt, falls man nicht annehmen mag, dass das Bilirubin in der Gallenblase zu Biliverdin oxydirt werde. Bilifuscin und der Huminkörper sind aber zweifellos abnorme Gallenbestandtheile.

Bilifuscin $C_{32}H_{20}N_2O_8$ ist in Alkohol und Chloroform zugleich unlöslich, und hinterbleibt beim Verdunsten als ein brauner Rückstand, aus dem Aether immer noch etwas Fett aufnimmt, unter Verlust an Farbstoff, da die Fettlösung etwas davon auflöst. Das zurückbleibende reine amorphe Bilifuscin ist unlöslich in Wasser und Aether, leicht löslich in Alkalien, woraus es durch Säuren immer mit brauner Farbe ausgefällt wird. Es giebt die *Gmelin*'sche Probe.

Da nun sämmtliche in den Gallensteinen aufgefundene Farbstoffe aus denen der normalen Galle entstehen können, so macht ihr Vorkommen in pathologischer Galle, wie der concrementhaltigen, keine Schwierigkeit, um so weniger, als in dem gleichzeitigen Gehalte der Steine an zersetzter Taurocholsäure Choloïdinsäure der bestredende Beweis liegt, dass mit jeder Steinbildung eine Zersetzung der Galle parallel geht.

Gelegenheitsursachen zur Bildung von Gallensteinen mag es viele geben. Man hat behauptet, der Kern aller Gallensteine enthalte ausser dem Pigmentkalk stets ein Schleimklümpchen, und hierauf stützt sich die Annahme, dass der Steinbildung stets ein Katarrh der Gallenblase voraufgehe. Diess ist die herrlichste Fabel, die sich je in unsere Wissenschaft eingeschlichen hat, denn kein Mensch hat bis heute diesen Schleim, so viel auch davon die Rede gewesen ist, nachgewiesen, und nie wird Jemand im Stande sein zu zeigen, dass der chemisch isolirte Kernrest der Gallensteine Mucinreactionen giebt. Obwohl das Mucin so leicht zu erkennen ist, und in dem mit Alkohol, Aether, Chloroform, sehr verdünnter Salzsäure u. s. w. extrahirten Rückstande enthalten sein müsste, habe ich aus dem allerdings in verdünntem Natron löslichen Reste nie einen Niederschlag mit überschüssiger Essigsäure erhalten können.

Die einfachste Erklärung der Gallensteinbildung würde nach Allem angeführten diese sein: es findet aus irgend welcher Ursache eine Zersetzung der Galle statt: (*Thudichum*) Choloïdinsäure, und die Kalkverbindungen von Bilirubinderivaten setzen sich ab, weil sie schwer löslich sind. An diese lagert sich das überhaupt schwer lösliche Cholesterin ab. Ist der Zersetzungsprocess der Galle ein vorübergehender, so lagert sich auf dem kleinen Steine, wenn er nicht abgeht, gelegentlich der normalen, vielleicht auch erst bei etwas länger dauernden Stauungen, bei welchen die Galle stets concentrirter wird, nur Cholesterin ab: so entstehen die cholesterinreichen Steine, und man bemerke, dass diese, wenn sie überhaupt in den äussern Schichten Pigment führen, immer nur normales, vorzugsweise Bilirubin enthalten, dessen nicht an Basen gebundener Theil sich ja häufig schon beim Concentriren der Galle in Krystallen (Bilifulvin) absetzt. Dauert die steinbildende Zersetzung länger, so bilden sich lauter Kerne d. h. jene cholesterinarmen Steine mit viel Pigmentkalk, und zwar solchem, welcher die Derivate des Bilirubins, — Biliprasin, Bilifuscin und Bilihumin — enthält.

Steine, welche vorwiegend aus Erdphosphaten oder Carbonaten bestehen, sind äusserst selten.. Die Angabe, dass Gallensteine aus Harnsäure vorkommen, soll auf Verwechselung mit Harnsteinen in pathologisch anatomischen Sammlungen beruhen. Sie ist äusserst unwahrscheinlich, weil in der Galle noch nie Harnsäure gefunden ist, deren Nachweis auch bei minimalen Mengen keine Mühe machen würde.

Theorie der Gallenbildung. Die Frage, ob die Galle in der Leber gebildet oder nur durch das Blut zugeführt und von der Leber ausgeschieden werde, ist zu umfassend gestellt, als dass sie klar beantwortet werden könnte. Galle ist kein chemischer Körper, sondern ein Gemisch von Körpern, und man kann nur fragen: wird dieser oder jener der Gallenkörper in der Leber fabricirt, oder blos ausgeschieden? Nun wird zunächst gewöhnlich angenommen, dass hierbei nur sog. specifische Stoffe ins Auge zu fassen seien, denn Niemand wirft die Frage auf, für das Wasser der Galle, für ihre Salze oder den Schleim, weil es von diesen als allgemein bekannt vorausgesetzt wird, dass sie sich an vielen andern Orten, ausserhalb der Leber, im Organismus vorfinden. Aber ist diess nicht mit dem übrig bleibenden Reste der chemischen Verbindungen vielleicht auch der Fall. Das Cholesterin, z. B. findet sich im Blute, in der Lymphe, in den meisten Drüsen, und sehr reichlich im Gehirn. Man hat sich deshalb bei unserer Frage auch um diese Substanz nicht gekümmert. Wie nun, wenn sich die übrigen Stoffe auch in andoren Organen finden sollten? Dann würde die Frage sofort anders zu stellen sein, dann würde es sich darum handeln, zu zeigen, ob jene Stoffe in den betreffenden Organen entstanden oder erst von der Leber aus dorthin befördert seien. In der That gewinnt es fast den Anschein, als ob eine solche weitere Verbreitung der für specifisch gehaltenen Gallenbestandtheile existire. Abgesehen von einer nicht ganz zuverlässigen Angabe von *Cloëz* und *Vulpian*, dass Taurocholsäure in den Nebennieren vorkomme, steht es fest, dass Taurin ein constanter Bestandtheil der Lunge und des Fleisches vieler Thiere ist, und dass das Glycocoll aus der Hippursäure, die sich im Blute des Rindes, reichlich im Harn der Pflanzenfresser und constant in geringerer Menge im menschlichen Harn findet, durch dasselbe Verfahren erhalten werden kann, wie aus der Galle. Bilirubin und Biliverdin kommen normal in der Placenta des Hundes vor, pathologisch in alten Blutextravasaten des Gehirns und anderer Localitäten. Man kann also nicht behaupten, dass die Leber allein im Stande sei, diese Substanzen zu bilden, denn ein Theil derselben kann sicher auch von ganz anderen Organen erzeugt werden. *Joh. Müller*, *F. Kunde* und *Moleschott* haben auf dem Wege des Ausschlusses die Frage zu beantworten gesucht, sie haben die Leber bei Fröschen exstirpirt und längere Zeit nachher nirgends Gallenbestandtheile gefunden, d. h. keine Gallensäuren und keinen Gallenfarbstoff, so dass nunmehr die einzelnen Resultate dieser Versuche, den zuvor genannten positiven Thatsachen gegenüberstehen. Dass trotz der Letzteren die Leber dennoch als das eigent-

liche Laboratorium anzusehen ist, in welchen die einmal in der Galle ausgeschiedenen Stoffe auch fabricirt werden, leidet nichtsdestoweniger keinen Zweifel, wenn man den Satz nur auf die Pigmente, die Cholalsäure und auf das Glycocoll und das Taurin im gepaarten Zustande ausdehnt.

Die Bildung des Bilirubins. Das Bilirubin ist ein unzweifelhafter Bestandtheil der Leberzelle. Wenn man die Leber vollständig durch Wasserinjection von Blut befreit und nach einem Verfahren von *v. Wittich* in einem Tuche mit Wasser knetet, so gehen nur Leberzellen, keine Gefässe u. dgl. durch die Poren des Gewebes. Auf einem Filter können die Zellen als lehmartiger Niederschlag gesammelt werden. Dieser mit etwas Säure angesäuert giebt an Chloroform Bilirubin ab, das krystallisirt und die *Gmelin*'sche Reaction zeigt. Zweifellos zieht das Chloroform denselben Farbstoff aus, welchen man auch unter dem Mikroskope in den Zellen in Gestalt von Körnchen und zuweilen von äusserst winzigen Krystallen sichtbar abgelagert findet. Es fragt sich nun, aus welchen der Leber zugeführten Stoffen das Bilirubin entstanden sein könne. Ein Vorurtheil hat den Gedanken erweckt, dass der Farbstoff der rothen Blutkörperchen die Muttersubstanz des rothgelben Bilirubins sei. Von *Brücke* besonders wird hiegegen zunächst eingewendet, dass auch Thiere, die gar kein rothes Blut besitzen, wie viele Wirbellose mit weissem Blute, gefärbte Galle absondern. Indessen ist es noch nicht untersucht, ob der Gallenfarbstoff dieser Thiere auch Bilirubin oder eins seiner Derivate sei. Wichtigere Gründe für den Zusammenhang zwischen dem Hämoglobin, welches der rothe Farbstoff des Blutes ist, und dem Gallenfarbstoffe wurden durch *Virchow's* Untersuchungen über die Entstehung des Hämatoïdins in alten Blutextravasaten geliefert. Die Beweiskraft dieser Versuche setzt natürlich die Identität des Hämatoïdins mit dem Bilirubin voraus. Nach den Analysen unreinen Hämatoïdins einer Lebercyste von *Robin* und *Verdeil* differirt dasselbe vom Bilirubin etwas im Kohlenstoffgehalte, statt $C_{32}H_{18}N_2O_6$ wurde $C_{30}H_{18}N_2O_5$ als Formel für jenes Präparat aufgestellt. Allein dieser Unterschied ist unwesentlich, weil das *Robin*'sche Präparat gegenüber dem *Städeler*'schen Bilirubin ein Gemisch war, eine unreine Substanz, deren Analyse garnichts lehrt. Für die Identität sprechen dagegen die grosse Uebereinstimmung der Krystallform aus der Galle erhaltenen Bilirubins, mit den von *Virchow* beschriebenen Krystallen (*Brücke*) und das von *Jaffé* constatirte, dem Bilirubin völlig gleiche Verhalten der Hämatoïdinkrystalle apoplectischer Narben des Gehirns. *Jaffé* konnte aus diesem Objecte mit Chloroform einen Körper ausziehen, der ganz so, wie das Bilirubin krystallisirte, der in Alkohol und Wasser unlöslich war, und der in Chloroform oder Alkalien gelöst die *Gmelin*'sche Gallenfarbstoffreaction gab. Ich halte die Identität der beiden Körper hierdurch für so gut wie festgestellt, obgleich ich die Berechtigung des Wunsches neuer Analysen des Hämatoïdins nicht verkenne.

Das Bilirubin kann also auch ohne Zuthun der Leber auftreten, ganz entfernt von diesem Organe. Und wie entsteht es dann? Ausnahmslos aus rothen Blutkörperchen. *Virchow* hat es genau beschrieben, wie sich in den Extravasaten die Blutkörperchen allmählich verändern, wie in ihnen, oder an ihrer Stelle unter gleichzeitigem Vergehen der normalen Farbe ein amorphes oder krystallinisches Pigment entsteht, das sich mit Salpetersäure gerade so intensiv färbt, wie wir diess an den Bilirubinkrystallen auch sehen können. An den Rändern der Hundeplacenta, wo neben dem Bilirubin auch Biliverdin von prachtvoll grüner Farbe auftritt, handelt es sich ebenfalls um Blutextravasate, in denen die Gallenfarbstoffe auftreten. Gegen *Virchow's* Ansicht macht *Brücke* freilich die Annahme geltend, dass das Bilirubin ebenso gut erst aus der Leber an die Extravasate gelangt sein könne, und dort nur einen geeigneten Platz zur Ablagerung gefunden habe. Aber dann müsste der Hämatoïdinbildung ein Icterus verangegangen sein, was sich jedoch für die Beobachtungen an der Hundeplacenta in Abrede stellen lässt.

Ein zweiter Grund, der die Entstehung des Bilirubins aus Hämoglobin höchst wahrscheinlich macht, liegt in der Methode, durch welche wir im kreisenden Blute jederzeit diesen Stoff erzeugen, und zum Uebergange in den Harn veranlassen können. Wir können durch alle Mittel, welche einen Uebertritt des Hämoglobins in das Plasma des kreisenden Blutes hervorrufen, Icterus erzeugen, wenigstens in dem Grade, dass der Harn icterisch wird, d. h. Bilirubin enthält. Zweckmässig werden solche Versuche an Kaninchen angestellt, nicht an Hunden, weil diese Thiere oft unter normalen Verhältnissen etwas Gallenfarbstoff mit dem Harn absondern (*Voit*). Es giebt viele Mittel, den beabsichtigten Zweck zu erreichen: Lösen der Blutkörperchen durch gallensaure Alkalien, Wasserinjection, Einspritzungen von Ammoniak etc. Das einfachste und beweisendste Verfahren besteht darin, dass man einem Kaninchen einige CC. Blut aus einer Vene entzieht, dieselben in einer Platinschale einige Male rasch gefrieren und wieder aufthauen lässt, wodurch alle Blutkörperchen aufgelöst werden unter Bildung einer gleichmässig rothen lackfarbenen Flüssigkeit (*Rollett*) und dieses Blut nach der Trennung vom Fibrin langsam wieder in die Vene einzuspritzen. Man erhält hiernach ausnahmslos einen icterischen Urin, der einen starkgefärbten Pigmentkalk enthaltenden Bodensatz enthält, wenn er alkalisch ist und welcher bei ursprünglich saurer Reaction ohne Weiteres die *Gmelin'*sche Farbstoffreaction giebt. Diese Versuche sind in keiner anderen Weise erklärlich, als dass man annimmt, das Bilirubin werde mit Umgehung der Leber, im kreisenden Blute gebildet, und zwar aus demjenigen Theile desselben, welcher allein durch das Experiment in neue Verhältnisse versetzt wurde. Und dieser ist das Hämoglobin. Es bleibt bei dieser Auffassung immer noch besonders beachtenswerth, dass die Leber gerade solche Bestandtheile führt, welche Blutkörperchen besonders leicht auflösen, nämlich die gallensauren Alkalien, die zugleich das wirksamste

Mittel bilden für den künstlichen Icterus, wenn man sie in eine Vene einspritzt. Es ist klar, auf welchem physiologischen Wege die Frage von der Veränderung der rothen Blutkörperchen in der Leber schliesslich entschieden werden muss: das Hämoglobin ist eisenhaltig, das Bilirubin nicht, und da die Galle überhaupt nur Spuren von Eisen aus der Leber abführt, so muss das Lebervenenblut ausser dem Hämoglobin noch einen anderen eisenhaltigen Körper enthalten.

Die gepaarten Gallensäuren sind ebenfalls Fabricate der Leber; man hat sie im Pfortaderblute nicht aufgefunden können. Aus dem Verhalten der abspaltbaren Cholalsäure hat *Lehmann* geschlossen, dass diese Säuren in Beziehung zu den Fettsäuren, besonders der Oelsäure stünden. Das Auftreten flüchtiger Fettsäuren beim Oxydiren beider Säuren durch Salpetersäure dient dieser Hypothese als Grundlage. Da jedoch die Eiweisskörper unter dem Einflusse oxydirender Agentien ebenfalls flüchtige Fettsäuren liefern, so kann man ebenso gut an eine Betheiligung dieser bei der Bildung der Cholalsäure denken, um so mehr als die Zufuhr von Fett mit der Nahrung durchaus kein Erforderniss für die Bildung der Galle ist: Thiere, die mit reinem fettfreien Fleisch gefüttert werden, sondern sogar am meisten Galle ab, auch wenn sie im Uebrigen so fettarm sind, wie dies nur bei reinen Fleischfressern möglich ist. Auf einem indirecten Wege lässt sich erweisen, dass die Gallensäuren nur im Parenchym der Leber gebildet werden können. Werden nämlich ihre Salze in kleiner Menge in die Pfortader injicirt, so treten sie nicht ausschliesslich in die Galle über, sondern gehen einfach zum Theile mit dem Blutstrome durch die Leber hindurch und verbreiten sich durch das ganze Blut. *Röhrig* zeigte, dass die seit langer Zeit bekannte Verlangsamung der Herzschläge im Icterus von dem Gehalte des Blutes an Gallensäuren herrührt. Dieselbe Verlangsamung der Herzschläge trat nun auch ein, als die Gallensäuren in die Pfortader injicirt wurden. Ich habe mich ferner überzeugt, dass Einspritzungen von Gallensäuren durch die Vena pancreatica in die Pfortader hinein sehr deutlichen Icterus d. h. das Erscheinen von Bilirubin im Harn zur Folge haben. Der letztere Umstand beweist noch, dass nur das Bilirubin in die Galle übergehen kann, welches in den Leberzellen gebildet wird, nicht das, welches künstlich oder zufällig in den Blutkreislauf der Leber gelangt.

Von der *Entstehung des Taurins* und des *Glycocolls* in der Leber weiss man Nichts. Von dem Ersteren muss man es überhaupt dahin gestellt sein lassen, ob es gesondert entsteht, und erst synthetisch mit der Cholalsäure zur Paarung gelangt, oder ob die Taurocholsäure als Ganzes gleich im gepaarten Zustande als ein Zersetzungsproduct der mit dem Blute der Leber zugeführten Stoffe auftritt. Dasselbe kann zwar auch für die Glycocholsäure gelten, allein wir wissen, dass das Glycocoll im kreisenden Blute Bedingungen findet, unter denen es eine sonst künstlich noch nicht erreichte Paarung mit organischen Säuren eingeht.

Ausser der Glycocholsäure sind noch andere mit Glycocoll gepaarte Säuren bekannt, die Hippursäure = $C_{18}H_9NO_6$, die Salicylursäure = $C_{18}H_9NO_8$, die Tolursäure = $C_{20}H_{11}NO_6$ und die Cuminursäure = $C_{24}H_{15}NO_6$. Mit Ausnahme der ersten, die sich normal im Harn des Menschen, und der Herbivoren findet, werden alle übrigen künstlich erzeugt, indem man den thierischen Organismus als Mittel benutzt, etwa so wie wir den Organismus der Hefezellen benutzen, um aus Zucker Alkohol zu erzeugen.

Man wusste schon seit langer Zeit, dass der Harn von Pferden und Rindern Benzoësäure liefere und dass die sog. Harnbenzoësäure, aus welcher durch Zersetzung die gewöhnliche mit der Säure der Benzoë identische flüchtige Substanz gewonnen wurde, eine eigenthümliche Säure sei, aber erst die ewig denkwürdige Entdeckung von *Wöhler* und *Keller*, dass genossene Benzoësäure im Harne als Hippursäure wieder erscheint, deckte den näheren Zusammenhang zwischen beiden Säuren auf. Die Hippursäure wird nämlich ebenso, wie die Glycocholsäure durch siedende Salzsäure (auch unter dem Einflusse der Fäulniss) gespalten in Glycocoll und in eine stickstofffreie Säure, welche hier die Benzoësäure ist. Aus einer wichtigen Beobachtung *Bertagnini's* geht hervor, dass es dieselbe Benzoësäure ist, welche genossen wurde, die als Hippursäure im Harne wieder erscheint. Wird nämlich die Benzoësäure vorher gleichsam mit einem Stempel versehen, indem man nach dem Verfahren von *Mulder* daraus Nitrobenzoësäure erzeugt, d. h. für ein At. H. im Benzoylradical NO_4 substituirt, so erscheint eine Hippursäure im Harn, die denselben Stempel trägt, d. i. die Nitrohippursäure. Ein fernerer Beweis, dass in der That die genossenen Säuren, jedoch immer erst nach der Paarung mit dem Glycocoll, in den Harn übertreten, liegt in der auf demselben Wege realisirten Bildung der Salicylursäure, der Tolursäure und der Cuminursäure, Säuren, welche nämlich nur nach dem Genusse der Salicylsäure, der Toluylsäure und der Cuminsäure entstehen. Alle jene Säuren können nicht anders im Organismus gebildet werden, als durch Aufnahme von Glycocoll unter Austritt von 2 At. HO. Diese Paarung, welche künstlich bisher nicht erreicht werden konnte (die betreffenden entgegenstehenden Angaben von *Dessaigne* u. A. bedürfen sehr der Bestätigung) vollzieht der Organismus, und zwar so, wie es die folgende Uebersicht zeigt.

Benzoësäure.		Glycocoll.		Hippursäure.		
$C_{14}H_6O_4$	+	$C_4H_5NO_4$	=	$C_{18}H_9NO_6$	+	2 HO.
Nitrobenzoësäure.				Nitrohippursäure.		
$C_{14}H_5NO_8$	+	,, ,,	=	$C_{18}H_8N_2O_{10}$	+	2 HO.
Salicylsäure.				Salicylursäure.		
$C_{14}H_6O_6$	+	,, ,,	=	$C_{18}H_9NO_8$	+	2 HO.
Toluylsäure.				Tolursäure.		
$C_{16}H_8O_4$	+	,, ,,	=	$C_{20}H_{11}NO_6$	+	2 HO.
Cuminsäure.				Cuminursäure.		
$C_{20}H_{12}O_4$	+	,, ,,	=	$C_{24}H_{15}NO_6$	+	2 HO.

Da das Glycocoll Amidoessigsäure ist, so kann die Hippursäure auch betrachtet werden als Benzacetamidosäure und ihre Entstehung aus der Benzoësäure mittelst des Glycocolls würde sich in folgender Weise ausdrücken lassen:

Benzoësäure Glycocoll Hippursäure

$$\left.\begin{matrix}C_{14}H_5O_2\\H\end{matrix}\right\}O_2 + \left.\begin{matrix}C_4\widehat{H_2}(NH_2)O_2\\H\end{matrix}\right\}O_2 + \left.\begin{matrix}C_{14}\widehat{H_4(C_4H_2)}.NH_2O_2\\H\end{matrix}\right\}O_2 + \left.\begin{matrix}H\\H\end{matrix}\right\}O_2.$$

Dieselbe Betrachtungsweise kann natürlich auf alle andern angeführten mit Glycocoll gepaarten Säuren angewendet werden.

Es ist nun fraglich, ob bei diesem Processe die glycocollbildende Leber irgendwie betheiligt sei. Am nächsten liegt der Gedanke, den Ort der Paarung im zu suchen, sich vorzustellen, dass hier Glycocholsäure gespalten und ihr Duodenum Glycin von den genossenen Säuren aufgenommen werde. Fütterung von Benzoësäure an einem Hunde mit Gallenfistel lehrt aber, dass diess nicht der Fall sein kann, denn auch so hergerichtete Thiere scheiden die Benzoësäure im Harn wieder als Hippursäure aus. Als ferner *Hallwachs* und ich die Säure als Natronsalz in die Venen einspritzten, fanden wir einen grossen Theil ungepaart als Benzoësäure im Harn wieder, und nur eine geringe Spur von Hippursäure daneben. Offenbar schlägt die ins Venenblut gelangte Benzoësäure einen andern Weg im Blutkreislaufe ein, als die, welche langsam, nach und nach im Darme resorbirt wird. Während die Erstere sich auf alle Capillargebiete des Körpers vertheilt, dann in die Arterien einkehrt, und von diesen rasch durch die Nieren abgesondert werden kann, geht die Letztere langsam, in kleinen Antheilen durch die Darmcapillaren in die Pfortader und passirt in ihrer ganzen Menge die Leber. Der Beweis, dass wirklich in diesem Organe die Paarung vor sich gehe, liegt darin, dass nach seiner Exstirpation (bei Katzen ausführbar, welche die Operation mindestens 12^h überdauern) ungepaarte Benzoësäure im Harn erscheint. Ein fernerer Versuch, welcher zeigt, dass nur die Resorption durch die Pfortaderwurzeln Bedingung für die Paarung sei, liegt in dem Erscheinen der Hippursäure im Harn, wenn statt irgend welcher anderer Venen, Wurzeln der Pfortader benutzt werden: Einspritzungen von benzoësaurem Natron in die hierzu bequeme Vena pancreatica ergeben einen hippursäurereichen Urin. Wenn überhaupt die Benzoësäure in Hippursäure umgewandelt wird, scheint stets die ganze Hippursäuremenge gleich in den Harn überzugehen, da durch die Galle nach Versuchen von *Mosler*, weder Benzoësäure noch Hippursäure ausgeschieden werden. Nur bei unverhältnissmässig grossen Dosen erscheint neben Hippursäure auch Benzoësäure im Harn, selbst wenn sie durch Mund und Magen in den Darm und von dort in die Leber gelangte. An der Feststellung des zu erzielenden Maximums der Hippursäure würde sehr leicht das Maximum der in der Leber möglichen Glycocollbildung gemessen werden

können. Durch alle diese Versuche wird trotz des constanten Gehaltes des Rinderblutes, des Rinderharns und des menschlichen Urins an Hippursäure nachgewiesen, dass die Leber die einzige Stätte des ganzen Organismus des Fleischfressers ist, wo das Glycocoll gebildet wird, und es kann hier als weiteres Beweismittel hinzugefügt werden, dass das Glycocoll, wenn es nur in irgend einer Form, sei es als Glycocholsäure oder auch frei, sich irgendwo im Blute vorfindet, was durch Injection dieser Stoffe in die Venen gleichzeitig mit der Benzoësäure geschehen kann, auch fähig zur Paarung ist: Hippursäure wird nach solchen gemischten Injectionen ebenfalls mit dem Harn ausgeschieden.

Obgleich sich nun die Hippursäure erst in der Leber bildet, gehört sie doch bei Benzoësäuregenuss nicht zu den Bestandtheilen der Galle. Hieraus geht hervor, dass nur die Beschaffenheit des Stoffes darüber entscheidet, ob er aus dem secretorischen Organ in die Vene der Drüse oder in ihre ausführenden Gänge übertritt, ein Umstand, der auch für das einseitige Fortgehen des Zuckers durch die Lebervenen von Wichtigkeit ist.

Das Fett der Leber. Man hält die Ansammlung von Fett in den Leberzellen häufig für eine pathologische Erscheinung, allein es bleibt immer zweifelhaft, ob selbst die höchsten Grade fettiger Infiltration der Leberzellen, die in menschlichen Leichen gefunden werden, immer zu den krankhaften Veränderungen zu zählen seien. Das Fett ist constant ein Bestandtheil der Galle, obgleich es nur in sehr geringer Menge darin vorkommt. Dennoch kann die Galle möglicherweise viel fettreicher secernirt werden, als wir gewöhnlich annehmen, denn die Gallenblasenschleimhaut gesunder Thiere bietet in der Regel die Erscheinungen einer erheblichen Fettresorption dar, worauf *Virchow* zuerst aufmerksam machte. Nicht allein die Epithelzellen sondern auch das ganze submucöse Gewebe ist häufig der Sammelplatz einer enormen intracellulären Fettablagerung, die ich auch bei der strangartig veränderten Gallenblasen von Thieren mit Gallenfisteln nicht vermisst habe. Es scheint fast, wie wenn die Gallenblase und die grösseren Gallengänge zugleich bestimmt seien, das mit der Galle ausgeschiedene Fett wieder in das Blut zurückzuführen. *Bernard's* Beobachtung, dass bei manchen Herbivoren ein kleiner Ausführungsgang des Pancreas in die Gallenblase mündet, scheint bei der unten zu erörternden Bedeutung des pancreatischen Saftes für die Fettresorption, hierfür sehr dringend zu reden. Geringe Mengen von Fett sind auch ein gewöhnlicher Bestandtheil der Leber, da man selbst aus sehr schwach körnig aussehenden Leberzellen stets mit Aether eine Substanz extrahiren kann, die Fett ist. Grössere Mengen sind sogleich durch das Mikroskop erkennbar, entweder als kleine Körnchen, die den Zelleninhalt stark trüben, oder als wirkliche Tröpfchen. Nach *Frerichs* kann das staubförmig fein vertheilte Fett nach dem Tode zu solchen Tröpfchen erst zusam-

menfliessen. Ein Theil dieses Leberfettes entsteht ohne Zweifel nicht in den Leberzellen, sondern wird aus dem Darme durch die Blutgefässe resorbirt, und durch die Pfortader zugetragen. Diess geht auf das Bestimmteste aus dem Vorkommen evidenter Fettlebern bei allen noch säugenden milch- d. h. fettfressenden) Thieren hervor (*Gluge*, *Kölliker*) und aus der Möglichkeit bei jedem Thiere durch Fettfütterung die niederen Grade von Fettlebern zu erzeugen. Zweckmässig wird dabei nach *Frerichs* zuvor der Zustand der Leber controlirt, indem man einen Leberbruch erzeugt, und ein Stück zur Untersuchung abbindet. Schon 24^h nach Beginn der Fettfütterung besitzen die Thiere dann Leberzellen, die viel reicher an Fett sind, als das Probestückchen. Von diesen Fettlebern zu trennen sind die höchsten Grade, die nach *Tscherinoff* erzielt werden durch Fütterung mit Zucker; was man hierbei erhält, ist völlig vergleichbar den höchsten Graden sog. pathologischer Fettleber, und ähnlich der Fettinfiltration bei säugenden Thieren, bei welchen der Genuss des Milchzuckers mit betheiligt sein dürfte. Die Entstehung dieses Fettes bei ausschliesslicher Darreichung von Fleisch oder Fibrin und Zucker ist völlig dunkel, sie lässt aber früher ganz ungeahnte chemische Processe vermuthen, die in der Leber stattfinden müssen.

Beziehungen der Glycogenie zur Gallenbereitung. Stellen wir uns vor, dass die Leberzelle sowohl Glycogen und Zucker, wie die Stoffe der Galle bilde, so liegt der Gedanke nahe, diese sämmtlichen Fabricate eines und desselben Apparates als Producte eines und desselben chemischen Processes anzusehen. Offenbar fliesst jedoch nicht blos eine Substanz der Leberzelle als Material zu, sondern eine ganze Reihe von Substanzen, welche zusammen das sehr complicirt gemischte Pfortaderblut ausmachen. Man hat aus der Versorgung der Leber mit dem Pfortader- und Leberarterienblut und aus der Vertheilung beider Gefässe, des ersteren in den Leberläppchen, des letzteren an den sog. Schleimdrüsen der Gallengänge und um die Vasa aberrantia zu folgern gesucht, dass die Leber ein doppeltes Organ sei, wovon das eine gallenbereitende arterielles, das andere zuckerbereitende venöses Blut erhalte. Unterbindungen der beiden Gefässe haben gelehrt, dass sie sich gegenseitig vollkommen ersetzen können. Nach *Orés* Methode kann die Pfortader mittelst eines untergelegten und schwach angezogenen Fadens allmählich obliterirt werden, ohne dass die Thiere sterben, wie diess nach plötzlicher Unterbindung immer bald der Fall ist, weil sich die Thiere in die Pfortaderwurzeln hinein verbluten, während bei langsamer Obliteration ein Collateralkreislauf eröffnet wird. Monatelang nach geschehener Obliteration finden sich in der Leber noch Zucker, und in der Blase noch Galle, und die Thiere entleeren fortwährend gefärbte Faeces, was nur geschehen kann, wenn gefärbte Galle abgesondert wird. Andrerseits kann auch die Leberarterie unterbunden werden, was besonders bei Vögeln leicht ausführbar ist, und es wird immer noch Galle in der Blase und Zucker in der Leber gefun-

den. Nach *Schiff* wird von der Katze mit unterbundener Leberarterie noch ebenso viel Galle abgesondert, als im normalen Zustande. Immerhin wäre es wünschenswerth, diese Versuche zu wiederholen und noch besonders zu constatiren, ob die secernirte Galle ausser dem Farbstoff auch nach Gallensäuren enthält.

Wenn auch die angeführten Thatsachen unsere Frage noch nicht endgültig entscheiden, besonders wegen des unvermeidlichen neuen Collateralkreislaufes, der die Leber schliesslich doch wieder durch Theile des Pfortadersystems mit Blut versorgt, so stellen sie doch fest, dass einige Stoffe der Secrete nach der Unterbindung des einen oder des andern Gefässes noch durch die Gallengänge ausgeschieden werden. Dasselbe ist der Fall für einen heterogenen Bestandtheil, der in grosser Menge mit der Galle entleert wird. Lösungen von indigoschwefelsaurem Natron ins Blut injicirt, färben die Leber und die Galle rasch blau, weil die Lösung, im Blute durch die Gegenwart reducirender Körper entfärbt, schon in den feinsten Gallencapillaren, innerhalb der Leberläppchen, wieder oxydirt ausgeschieden wird. Hier lässt sich der Indigcarmin durch Einlegen der zerschnittenen Leber in Alkohol, worin der Farbstoff unlöslich ist, fixiren. Es kann nicht auffallen, dass die Füllung der Gallencanälchen auch nach jeder Unterbindung eines, der in die Porta dringenden Gefässe angetroffen wird, weil ja das Blut der Leberarterie durch die Capillaren erst in kleine Pfortaderästchen einmündet, ehe es in die Leberläppchen gelangt, allein es ist bemerkenswerth, dass die centralen Theile des Gallencapillarsystems und die peripherischen des Leberläppchens sich hierbei ganz ungleich füllen. Nach Unterbindung der Pfortader fanden *Chrzonszczewsky* und ich vorzugsweise das Centrum der Leberläppchen, nach Unterbindung der Arterie die Peripherie mehr gefüllt. Auch diese Thatsachen, so sehr sie zeigen, dass aus beiden Gefässsystemen Etwas in die Gallencapillaren übergehen kann, machen den Wunsch nach erneuerten Untersuchungen dieses Gegenstandes, womöglich noch dringender.

Obgleich nun das Blut je eines Gefässsystems sowohl der Zuckerbildung, wie der Gallenbildung vorstehen zu können scheint, ist es doch nicht unwahrscheinlich, dass diese beiden Processe unabhängig von einander ablaufen können. Die Gründe dafür sind folgende: 1) fallen die Maxima der beiden Processe in verschiedene Zeiten, 2) befördern gewisse Nahrungsmittel die Zuckerbildung ohne die Gallensecretion zu steigern und umgekehrt, 3) giebt es Thiere, bei welchen die beiden Processe auf verschiedene grob getrennte Organe vertheilt sind. Wie oben gezeigt wurde, steigt die Gallenabsonderung vom Momente der Nahrungsaufnahme an, aber die grösste und plötzliche Steigerung findet doch erst mehrere Stunden nachher, wie *Bernard* versichert, etwa 5—7 Stunden später statt. Hieraus erklärt sich zugleich das Maximum der Füllung der Gallenblase bei Thieren, die nicht zu lange

gefastet haben. Die Zucker- resp. Glycogenbildung steigert sich dagegen nach Aufnahme der Nahrung, und sinkt zur selben Zeit, wenn die Gallenbildung ihr Maximum erreicht. — Bei *Limax flava* fand *Bernard*, so lange das Thier nüchtern war, im Magen dunkle Galle, ohne Spur von Zucker, als er aber den mit Speisen gefüllten Magen untersuchte, war keine Galle vorhanden; es wurde erst ein saurer Saft abgesondert, und als die Speisen durch den Pylorus eben fortzugehen begannen, ergoss sich eine farblose zuckerreiche Flüssigkeit in den Magen, die denselben schliesslich ganz anfüllte. Zu dieser Zeit, während des Maximums der Resorption aus den Därmen, nimmt die Absonderung der zuckerreichen Flüssigkeit so sehr zu, dass alle Gallengänge und die Leber selbst höchst augenscheinlich anschwellen. Endlich wird die Flüssigkeit resorbirt, und es tritt zuerst eine zuckerreiche Galle, zuletzt reine Galle wieder in den Magen, die bis zur nächsten Nahrungsaufnahme darin bleibt. — Bei den Articulaten und bei fast allen Insecten enthalten die blinddarmförmigen Anhänge am Ende des Magens eine bittere und meist gefärbte Flüssigkeit, aber keine Spur von Zucker, dagegen finden sich in den Darmwänden dieser Thiere den Leberzellen sehr ähnliche Gebilde, welche reich an Zucker sind.

Das Blut der Leber. Die Leber besitzt nicht allein einen besonders langsamen Blutstrom, und überhaupt Circulationsverhältnisse, die in keinem anderen Organe wiederkehren, sondern sie erhält auch ein in mehrfacher Hinsicht ausgezeichnetes Blut durch die Pfortader. Das Pfortaderblut stammt aus den Capillaren des ganzen Darms, mit Ausnahme derer des Rectums, und aus der Milzvene. Aus den Ersteren fliessen ihm, vom Darmlumen her, gleich nach der Verdauung viele resorbirten Stoffe, aus der Letzteren ein an farblosen Blutkörperchen sehr reiches Blut zu. Vor Allem steht fest, dass ein im Pfortaderblute häufiger Bestandtheil, nämlich das Fett, das nach fetthaltiger Nahrung immer darin gefunden wird, im Anfange der Resorption noch nicht in dem Lebervenenblute gefunden wird. Andere Unterschiede, ausgenommen natürlich der den Zucker betreffende, sind immer noch streitig. Von *Lehmann* wird angegeben, dass das Pfortaderblut gerinne, das Lebervenenblut nicht, dass das Erstere etwa 10 pCt. mehr Wasser enthalte, als das Letztere, und dass das Blut in der Leber etwa 31,2 pCt. seiner Salze verliere. Ausserdem soll das Lebervenenblut etwa 3 mal so viel rothe Blutkörperchen enthalten, als das Pfortaderblut und die meisten Körperchen des Lebervenenblutes sollen mehr sphärisch und sehr resistent gegen Wasser sein.

Die Galle im Darm. Wenn auch der Abfluss der Galle aus der Leber, periodische Steigerungen abgerechnet, ein stetiger ist, so dass es bei wohl ernährten Thieren keinen Zeitpunct giebt, in dem keine Galle abgesondert wird, so gelangt doch nicht zu jeder Zeit Galle in den Darm. Es bedarf viel-

mehr eines besonderen Anlasses, besonderer Zustände der Darmschleimhaut und vielleicht des ganzen Organismus, um dieses Secret, das im Vergleiche zu anderen so langsam abgesondert wird, portionenweise aus der Blase oder aus den erweiterten Gängen herauszulocken. Hierdurch wird dann schliesslich derselbe Effect, wie bei den in kurzer Zeit reichlich absondernden Drüsen erreicht. Die contractile Gallenblase und die Gänge entleeren durch Contractionen der glatten Muskeln ihrer Wände den Inhalt, besonders wenn die Ausmündungsstelle des Ductus choledochus mit einer sauren Flüssigkeit gereizt wird, und so erklärt es sich ganz einfach, weshalb im Momente, wenn sich der saure Chymus des Magens durch den Pylorus über die Papille ergiesst, ein plötzlicher massenhafter Zutritt von Galle erfolgt. Eine zweite Entleerung dieser Art folgt, wie Beobachtungen an menschlichen Duodenalfisteln gezeigt haben, später wieder, wenn das Duodenum Nichts mehr enthält, und es bleibt vor der Hand unklar, worin die nächste Veranlassung dieses Abflusses zu suchen sei. Vielleicht ist es nicht ganz bedeutungslos, dass ausnahmslos bei allen Thieren einer der Gänge des Pancreas mit dem Ductus choledochus zusammen in den Darm mündet und zwar häufig so, dass der ausfliessende alkalische Pancreassaft die äussere Fläche des Choledochus eine Strecke weit benetzen kann.

Function der Galle. Unter der Function der Galle wird im engeren Sinne nur ihre Mitbetheiligung an der Verdauung verstanden. Dieselbe hat nach 2 Methoden festgestellt werden sollen, durch die Methode des Ausschlusses und durch die systematische Untersuchung des Einflusses der Galle auf alle Stoffe, mit denen sie überhaupt in Berührung kommen kann. Ich will den Werth der ersteren Methode nicht ganz verkennen, aber die Galle wird stets ein lehrreiches Beispiel bleiben für die Ohnmacht der Methode, bei einseitiger Benutzung. Nachdem zuerst *Schwann* gelehrt hatte Gallenfisteln anzulegen, schien es, als ob die Galle ein wichtiger Verdauungssaft sei, denn alle operirten Thiere starben. Erst *Blondlot* zeigte, dass Hunde mit Gallenfisteln, deren Darm keinen Tropfen Galle empfängt, jahrelang leben und wachsen, und sich sogar recht munter befinden können. Voreilig hat man hieraus den Schluss ziehen wollen, die Galle sei ein Excrement, eine überflüssige Beschwerung für den Verdauungsapparat. Krüppel aller Art liefern bekanntlich den Beweis, dass man nach Verlust mancher Glieder, deren Bedeutung und Nutzen kein Mensch verkennt, sehr lange und selbst angenehm leben kann, ja, dass Fertigkeiten, welche ohne den Besitz aller Glieder unmöglich scheinen würden, durch Belastung der übrigen mit neuen Aufgaben erworben werden können, so dass für das Individuum schliesslich kaum ein Schaden aus dem Fehlen dieses oder jenes Gliedes erwächst. Diese landläufige Erfahrung sollte beim Gebrauche der sog. Methode des Ausschlusses nicht vergessen werden.

Wir schlagen den andern Weg ein, indem wir die Galle mit den Nahrungsmitteln Schritt für Schritt durch den Darm geleiten werden. Die Theile der Nahrungsmittel, welche in Betracht kommen können, sind: 1) alle durch Speichel und Magensaft wegen der Kürze der Einwirkung noch nicht verdauten Stoffe, a) unverändertes und nur in Säuren gelöstes Eiweiss, b) die Stärke, c) die leimgebenden Gewebe; 2) alle durch Speichel und Magensaft unveränderlichen Stoffe. a) die Cellulose, b) die Fette; und 3) die Producte der Verdauung bis zum Pylorus. a) die Peptone, b) Leimlösungen, c) der Zucker.

Verhalten der Galle zu den Eiweisskörpern. An unveränderten festen Eiweisskörpern bringt die Galle keine Veränderung hervor: coagulirtes Eiweiss, Fibrin, gekochtes Fleisch, gefälltes Kalialbuminat nehmen in Galle an Gewicht nicht ab. Auch in Salzen gelöstes gerinnbares Eiweiss und gelöstes Kalialbuminat werden durch Galle nicht verändert. Das Verhalten des Bindegewebes und des Leimes zur Galle ist noch nicht untersucht, auch nicht das der Cellulose.

In sehr verdünnten Säuren gelöstes Eiweiss, d. i. Syntoninlösungen, saure Lösungen des *Meissner*'schen Parapeptons und auch des reinen Peptons werden durch Galle gefällt. Diese wichtige von *Bernard* entdeckte Thatsache ist längere Zeit hindurch Gegenstand einer frivolen Polemik gewesen; sie wurde im besten Falle ignorirt, weil Einige behaupteten, der Niederschlag entstehe nur durch Einwirkung der Säure auf die Galle, er bestehe aus gefällter Gallensäure. Diese Behauptung fusst nicht auf Versuchen, sie ist aus der Erfahrung entlehnt, dass glycocholsaure Alkalien durch verdünnte Säuren gefällt werden. Die Galle enthält nun nie ausschliesslich Glycocholate sondern auch Taurocholate, und da die sehr leicht lösliche Taurocholsäure, die beim Ansäuern mit frei wird, die Glycocholsäure leicht löst, so erklärt es sich sehr einfach, warum wohl glycocholsaure Alkalien, nicht aber die Galle von verdünnten Säuren gefällt werden. Nur wenn die Concentration der Salzsäure mehrere Procente übersteigt, nimmt sie der Taurocholsäure das Vermögen Glycocholsäure aufzulösen. Der Säuregrad ist ausserdem abhängig von der Menge der Taurocholsäure der Galle, Rindergalle wird wegen ihres überwiegenden Gehaltes an Glycocholsäure leichter durch Säuren gefällt, Hundegalle eigentlich erst durch concentrirte Säuren. Natürlich ist bei diesen Versuchen abzusehen von dem leicht erkennbaren Mucinniederschlage, und es ist zweckmässig nur mit gereinigter, schleim- und farbloser Galle zu experimentiren.

Der Niederschlag, welcher in sauren nicht mehr coagulabelen Albuminlösungen durch reine Galle entsteht, ist je nach der Concentration der Lösungen harzig flockig, oder er bildet nur eine milchige Trübung. Er ist in verdünnten Säuren, in Wasser und in Alkohol ganz unlöslich, leicht löslich selbst in schwachen Alkalien, und besteht aus den Säuren der Galle und Albuminkör-

pern, was sich feststellen lässt, weil man auch stickstofffreies, cholalsaures Natron zur Fällung benutzen kann. Hiermit dargestellt, giebt er nach dem Auswaschen mit Alkohol noch die Gallensäurereaction von *Frerichs* und *Städeler*, schmeckt bitter wie Galle und erweist sich beim Glühen mit Natronkalk als sehr reich an Stickstoff, da er Ammoniak entwickelt. Allem Anscheine nach fällt die Galle alles Eiweiss aus sauren Lösungen, wenn die Säuremenge und die Galle ausreicht, grosser Ueberschuss von Galle bis zur Wiederherstellung neutraler Reaction löst die Fällung wieder auf. Von den reinen Peptonen, die frei von allen unvollkommenen Verdauungsproducten sind, gilt ganz das Nämliche. Den Galle-Eiweissniederschlag findet man auch im Darm: man sieht ihn entstehen in Duodenalfisteln, wenn der Mageninhalt sich mit der Galle mischt, als einen gefärbten, gelben, harzig flockigen Niederschlag, den man auch im Duodenum von Thieren antrifft, die während der Verdauung getödtet wurden. Der harzige Niederschlag haftet leicht zwischen den Darmzotten und kann nicht mit zersetzter Galle der tieferen Abschnitte des Darmcanals verwechselt werden, weil er mit Salpetersäure noch die *Gmelin*'sche Reaction des daran haftenden unveränderten Pigments giebt, und weil er sich fast augenblicklich in ganz schwachen Alkalien löst, was die sog. Choloïdinsäure nicht thut. In den tiefsten Theilen des Dünndarms fehlt dieser, einmal gesehen, leicht wieder kenntliche Niederschlag. Er muss also im Darmcanale wieder aufgelöst werden können.

Die Galle fällt mit den Eiweisskörpern zugleich das Pepsin. Es ist nur eine Spur von Galle nöthig, um alle Pepsinverdauung auch im wirksamsten Magensafte mit einem Schlage zu vernichten (*Brücke*). Man kann es leicht so treffen, dass die Galle gerade hinreicht, Peptone und Pepsin zu fällen, so dass man nach dem Absetzen und Filtriren eine saure Flüssigkeit bekommt, welche keine Galle mehr enthält, und welche mit Syntoninlösungen keinen Niederschlag giebt. Diese Flüssigkeit wird auch durch Nachsäuern nicht wieder verdauungsfähig: giebt die Pepsinprobe nicht. Aus diesen Thatsachen geht bereits eine sehr wichtige Function der Gallensäuren hervor: wo sich nur eine kleine Quantität Galle im Darme vorfindet, kann niemals mehr eine Pepsinverdauung eintreten. Offenbar könnte diess überhaupt nur geschehen bei saurer Reaction, die sich auch an manchen Theilen des Dünndarms zu Zeiten findet, dann ist aber die Galle ein Hinderniss, und bei alkalischer Reaction, bei welcher sich der Galleneiweissniederschlag wieder auflöst, kann selbstverständlich nicht von Pepsinverdauung die Rede sein. Andrerseits zeigen dieselben Thatsachen, wie die Verdauung im Magen augenblicklich aufhören muss, wenn Galle durch den Pylorus zurücktritt, woraus folgt, dass ein galliges Erbrechen die Magenverdauung für längere Zeit stören muss, eine Nothwendigkeit, welche mit ärztlichen Erfahrungen auch im besten Einklange steht.

Endlich begreift man den Vortheil, dass schon gelöste aber noch nicht

verdaute Substanzen, aus dem Magen nicht einfach im Darm hinabrinnen oder bei den Darmbewegungen hinabwandern können, sondern erst als haftender Niederschlag ausgeschieden werden, welcher der weiteren Umwandlung durch neue Verdauungssäfte langsam unterliegen kann. Kaum wird es der Erwähnung bedürfen, welches weite, wichtige und dankbare Feld hier der nächsten Untersuchungen harrt.

Einwirkung der Galle auf die Stärke und den Zucker. Die Angaben über das Vermögen der Galle, Stärke in Zucker zu verwandeln sind ausserordentlich schwankend. Bald soll die Blasengalle die Fähigkeit besitzen, bald nicht, bald soll sie durch die Befreiung von Schleim das Vermögen einbüssen, bald soll sogar gereinigte, krystallisirte Galle Stärkekleister in Zucker umwandeln. *Nasse* giebt an, dass Schweinegalle und reines hyocholinsaures Natron rohe Stärke bei 40stündiger Digestion zum Theil auflösen und in Zucker verwandeln, während gekochte Stärke als Kleister nicht gelöst, und nur zum kleinen Theile in Zucker verwandelt wird. Gereinigte Ochsengalle verflüssigte nur den Kleister unter Zuckerbildung. Eigene Beobachtungen mit Ochsengalle, mit Fistelgalle des Hundes, mit der Blasengalle soeben getödteter Kaninchen und mit reiner krystallisirter Ochsengalle machen mir es wahrscheinlich, dass die Galle (vielleicht mit Ausnahme der Schweinegalle) Saccharificationsvermögen nicht besitzt, dass aber unter Umständen, z. B. beim Verweilen der Galle in der Leiche, ein zuckerbildendes Ferment, vielleicht aus der Leber oder aus dem Pancreas durch postmortale Diffusion in die Galle gelangen kann. Versuche, in denen erst nach 40stündiger Digestion Lösungen krystallisirter Galle aus Stärke Zucker erzeugten, scheinen mir nicht beweiskräftig, wenn nicht die Luft, die auch zuckerbildende Fermente führen kann, absolut ausgeschlossen blieb. Ebenso unsicher, wie die Erfahrungen über Zuckerbildung aus Stärke durch die Galle sind die über die Entstehung von Traubenzucker aus Rohrzucker. Beide Zuckerarten sollen mit Galle versetzt in Milchsäure übergehen. Auch diese Angaben bedürfen der Bestätigung. Denn reine Lösungen von krystallisirter Galle werden auch ohne Zusatz, bei Brutwärme, sehr leicht sauer. Der bei der Selbstsäuerung der Galle stattfindende chemische Process ist noch unbekannt.

Einwirkung der Galle auf die Fette. Jede Galle ist im Stande eine geringe Menge Fett zu lösen, und enthält in der Regel von vornherein etwas Fett. Indessen ist die Menge des Fettes immer so gering, dass man der Galle kaum in dieser Beziehung eine physiologische Bedeutung zuschreiben kann. Wird Galle, namentlich schleimhaltige, mit flüssigem Fett geschüttelt, so bildet sich eine Emulsion, aus welcher sich zwar nach kurzer Zeit der grössere Theil wieder in Tropfen und endlich in breiten Schichten an der Oberfläche absetzt, in der aber doch ein kleiner Theil selbst tagelang suspendirt bleibt, so dass die Galle trüb erscheint. Beim Filtriren durch angefeuchtetes, feinporiges Papier geht dieses feinkörnige Fett mit in das Filtrat. Da man Gründe

hat, der feinen Vertheilung des Fettes bis zur Umwandlung in Kügelchen, die so klein sind, dass die Gesetze des Tropfens keine Anwendung mehr auf sie finden, eine für die Fettresorption erhebliche Bedeutung zuzuschreiben, so verdient diese Eigenschaft der Galle Beachtung.

In Betreff der Resorption unveränderten Fetts, verdient noch eine andere Eigenschaft der Galle erwähnt zu werden, welche von *Bidder* und *Schmidt* und durch von *Wistinghausen* näher untersucht wurde. Die Galle und die gallensauren Alkalien haben nämlich zu Oel eine grössere Adhäsion, als Wasser, sie verhalten sich in dieser Hinsicht etwa wie Seifenlösungen. Ueberzieht man nun die Wände von Capillarröhren mit Galle, so steigt Oel darin höher empor, als in trocknen oder mit Wasser benetzten Röhren. Dasselbe findet statt in den Capillarröhren, welche durch die Poren einer thierischen Membran dargestellt werden. Während Oel durch eine mit Wasser benetzte Membran nur unter hohem Drucke hindurchgeht, geht es durch eine mit Galle benetzte ohne allen Druck hindurch. Mit Salzsäure angesäuerte Galle ertheilt der Membran dieselbe Eigenschaft in noch höherem Grade.

Wie schon erwähnt, enthält normale Galle keine Fettsäuren, allein sie ist im Stande beträchtliche Mengen fester Fettsäuren aufzulösen. Wird alkalische Galle nur einige Minuten mit reiner Palmitinsäure auf 30—40° C. erwärmt, so zeigt die entstandene Emulsion stark saure Reaction. Hierbei findet eine wahre Verseifung statt, indem die Fettsäure mit den Alkalien der Galle sich verbindet und die Gallensäuren in Freiheit setzt. Nach *Marcet* verhalten sich die gallensauren Alkalien hierin wie das neutrale gewöhnliche phosphorsaure Natron ($2NaO\,HO\,PO_5$), das ohne Einfluss auf Neutralfette, doch freie Fettsäure schon bei 35° C. verseift. Erwärmt man ein Gemisch von Palmitinsäure oder Stearinsäure mit gallensauren Alkalien längere Zeit auf 35° C., so scheidet sich beim Abkühlen ein Theil der Fettsäuren an der Oberfläche krystallinisch aus. Dieser kann durch neue Digestion mit Galle ebenfalls gelöst werden. Ein anderer Theil bleibt in Gestalt sehr feiner Körnchen suspendirt und geht mit durch das Filter. Erst nach längerem Stehen gelingt es die Flüssigkeit klar zu filtriren. Dieselbe ist dann intensiv sauer, und scheidet bei Zusatz von Salzsäure beträchtliche Mengen krystallisirter Fettsäure aus. Ohne Zweifel liegt in diesem Verhalten der Galle der Schlüssel ihrer Bedeutung für die Fettresorption. Da die Galle im Darm mit anderen Verdauungssäften (dem Pancreassaft) zusammentritt, welche aus den neutralen Fetten Fettsäuren ausscheiden, so ist die Gelegenheit zur Bildung von Seife, d. i. einer löslichen und leicht resorbirbaren Substanz gegeben. Die gebildete Seife hat aber zunächst noch eine andere Bedeutung, welche sich sehr hübsch an einem Gemische von freier Palmitinsäure, Galle und neutralem Fette (Olivenöl) demonstriren lässt. Das Gemisch, das nach der Digestion aus palmitinsaurem Alkali (Seife) und freien Gallensäuren besteht, besitzt mlich in viel höherem Maasse, als die Galle allein, die Fähigkeit das nicht

veränderte Fett zu emulgiren, so sehr, dass 2 Th. mit Palmitinsäure behandelter Galle, mit 1 Th. Olivenöl eine vollständige Emulsion geben, welche auch nach Tagen keine klare Oelschicht an der Oberfläche absetzt.

Veränderungen der Galle im Darm. Beinahe bis in die untersten Abschnitte des Dünndarms hinab lässt sich die Galle mit allen ihren Eigenschaften verfolgen. Der Farbstoff ist ohne Weiteres kenntlich und durch die *Gmelin*'sche Probe sehr leicht nachweisbar. Durch Eintrocknen des allenfalls erst neutralisirten Darminhaltes mit Thierkohle, Ausziehen mit absolutem Alkohol und Fällen mit Aether kann die reine Galle als harziger Niederschlag gewonnen werden, der allmählich krystallinisch wird, und bei der Zersetzung mit siedenden Mineralsäuren Cholalsäure, Dyslysin und Taurin liefert. Der Dickdarm und die tiefsten Theile des Dünndarms enthalten dagegen besonders beim Hunde, nicht bei Pflanzenfressern, nur noch zersetzte Gallenbestandtheile. Die orangefarbene Masse des Dünndarms ist hier nicht mehr vorhanden, die Farbe ist braun und verändert, zeigt bei der *Gmelin*'schen Probe nicht mehr die charakteristische Farbenveränderung. Dennoch stammt auch diese Färbung von den Farbstoffen der Galle, und zwar von den Zersetzungsproducten derselben (Bilihumin?) her, denn der Dickdarminhalt und die Faeces von Icterischen und von Thieren mit Gallenfisteln ist nie braun, sondern thon- oder lehmartig gefärbt.

Wenn man nach *Hoppe* die Excremente von Hunden mit kaltem Alkohol auszieht, die Lösung abdampft, und den Rückstand mit Wasser aufnimmt, so erhält man eine braune in Alkohol leicht lösliche Masse, welche beim allmählichen Verdunsten desselben Krystalle von Cholalsäure und Cholesterin hinterlässt. Durch Behandeln mit Aether und Umkrystallisiren kann die Cholalsäure, obgleich mit grossem Verlust, rein erhalten werden und es kann so ohne eingreifende chemische Behandlung der Nachweis der Gegenwart dieser Säure in den Faeces leicht geführt werden. Zur Darstellung grösserer Mengen wird der mit Wasser gewaschene Rückstand des alkoholischen Extracts in schwachem Weingeist gelöst, kohlensaures Natron hinzugefügt, abgedampft, in Wasser gelöst, und die Lösung mit Aether gewaschen. Die so gereinigte Lösung wird zur Trockne gebracht, das rückbleibende cholalsaure Natron in absolutem Alkohol gelöst und mit Thierkohle entfärbt. Aus der Krystallisation des daraus erhaltenen Barytsalzes und aus den Analysen desselben konnte *Hoppe* den Nachweis der Identität dieser Säure mit der Cholalsäure der Hundegalle führen. Die Cholalsäure der Faeces kann auch krystallinisch erhalten werden und giebt alle Reactionen der Gallensäure. Neben derselben findet sich noch ein nur in Alkohol, in Wasser nicht löslicher Körper, der aus Cholalsäure und Dyslysin besteht, sog. Choloïdinsäure, welche ebenfalls die *Pettenkofer*'sche Reaction giebt, und endlich bleibt in den mit Wasser und Alkohol erschöpften Rückständen der Faeces noch eine Sub-

stanz, die mit alkoholischer Kalilösung längere Zeit gekocht, noch Choloïdinsäure liefert. Diese ist das Dyslysin. Taurocholsäure kann weder in den Excrementen noch im Dickdarminhalte nachgewiesen werden, dagegen fand *Hoppe* in den Kuhfaeces neben Cholalsäure noch unveränderte Glycocholsäure. Freies Glycocoll ist im Inhalte des ganzen Darmcanals noch nicht aufgefunden, während Taurin nach *Lehmann's* Angabe, jedoch nur mikroskopisch erkennbar, in den Faeces des Menschen und des Hundes vorkommen soll. Nach diesen Befunden erleidet offenbar die Galle im Darm dieselben Umwandlungen, welche sie künstlich, sei es durch Kochen mit Säuren oder Alkalien, sei es durch Fäulniss, erfahren kann, eine Umwandlung, die wohl fast immer im alleruntersten Theile des Dünndarms beginnt, und schon im obersten Theile des Dickdarms vollendet ist. Dabei ist es bezeichnend, dass die so sehr viel schwerer spaltbare, durch Fäulniss kaum zersetzbare, Glycocholsäure, zum Theil ungespalten in den Faeces derjenigen Thiere erscheint, deren Galle überwiegend aus dieser Säure besteht, wie beim Rinde, während in den Faeces des Fleischfressers, dessen Galle fast nur Taurocholsäure enthält, nur g e s p a l t e n e Gallensäure, d. i. Cholalsäure vorkommt. Aehnlich scheinen sich auch die Gallensäuren im Darme der Tauben und der guanoliefernden Vögel zu verhalten, da Taubenmist und Guano ebenfalls stickstofffreie Gallensäuren enthalten (*Hoppe–Seyler*).

Wenn nun im Darme die Spaltung der gepaarten Gallensäuren geschieht, so müssen neben der Cholalsäure auch Glycocoll und Taurin auftreten. Bei der leichten Löslichkeit dieser Körper in Flüssigkeiten jeder Reaction, und bei ihrer beträchtlichen Diffusibilität begreift es sich, dass sie nicht in den Faeces erscheinen. Sie können einfach resorbirt werden und in die Säftemasse des Körpers übertreten. Weshalb aber wird die Cholalsäure in so grosser Menge mit den Faeces aus dem Körper entfernt? Den Schlüssel hierzu finden wir in der vorwiegend sauren Reaction des Dickdarminhaltes und der Faecalmassen, bei welcher die Cholalsäure nicht an Alkalien gebunden sein kann, folglich unlöslich werden muss. Denselben Grund müssen wir annehmen für das Auftreten noch ungespaltener Glycocholsäure in den Excrementen des Rindes.

Hoppe hat den Versuch gemacht, die Grösse der Abscheidung von Cholalsäure durch die Faeces zu bestimmen, um ein Urtheil zu gewinnen über den Verlust, den der Körper an Gallensäuren erleidet. Der von ihm benutzte Hund hätte mit Zugrundelegung der Bestimmungen, welche über die von 1 Kilo Hund secernirten Gallenmengen von *Bidder* und *Schmidt* ermittelt sind, in 24^h mindestens 4 Grms. Gallensäuren secerniren müssen. Von diesen erschien aber höchstens eine 0,5 Grm. Taurocholsäure entsprechende Menge Cholalsäure in den Faeces wieder. Die fehlende Quantität von 3,5 Grms. Gallensäure wäre also anderswo im Organismus zu suchen. Nach *Bischoff jun.* scheidet der Mensch mit den Faeces etwa 3 Grms. Gallensäure

aus, während er nach *Voit's* Berechnung im Tage etwa 11 Grms. Gallensäuren aus der Leber absondert. Demnach müssten täglich 8 Grms. Gallensäuren im menschlichen Darme resorbirt oder anderweitig zersetzt werden. Es liegt auf der Hand, wie wünschenswerth es wäre, solche Untersuchungen anzustellen bei Thieren, deren Gallensecretion controlirt werden kann, erst dann würde es sich mit Sicherheit feststellen lassen, ob alle, oder doch, ob ein überwiegender Theil der Gallensäuren mit den Faeces wieder ausgeschieden werde. Ist diess nicht der Fall, so muss angenommen werden, dass die Cholalsäure vor der Resorption im Darme eine weitere Zersetzung erleidet, aus welcher Körper resultiren, die mit den Gallensäuren gar keine Aehnlichkeit mehr haben, denn dass Gallensäuren in keinem Falle unverändert wieder resorbirt werden, lässt sich beweisen.

Zunächst haben wir ein sicheres Kriterium für den Uebergang irgend einer Gallensäure ins Blut, in der Verlangsamung der Herzschläge (*Röhrig*) und in dem Uebergange von Gallenfarbstoff in den Harn. Diese Zeichen treten auch noch ein, wenn durch die Mesenterialvenen, oder auch von der Darmschleimhaut aus, ein Uebergang unveränderter Gallensäuren in die Säftemasse des Körpers erfolgt. Aus *Röhrig's* wichtigen Versuchen folgt nun, dass unveränderte Galle weder vom Magen noch vom Jejunum aus resorbirt werden kann, weil jene Zeichen nach künstlicher Ueberfüllung der genannten Organe mit Galle fehlen. Wohl aber geschieht die Resorption vom Dickdarme aus, wenn wir so viel Galle durch Klystire einführen, dass an eine Fällung der Gallensäuren durch die saure Reaction des Dickdarminhalts nicht mehr zu denken ist: dann tritt Icterus auf. Vom Magen und vom Darme kann die Resorption einfach nicht zu Stande kommen, weil die sauren eiweisshaltigen Inhalte die Galle fällen, im Dickdarm finden sich diese aber nicht mehr vor, und selbst bei saurer Reaction würde die leicht lösliche Taurocholsäure noch gelöst bleiben und resorbirt werden, was der Versuch auch bestätigt.

Nach allen angeführten, unzweideutigen Einwirkungen der Galle auf noch unveränderte Nahrungsmittel, und auf die schon umgewandelten Theile, mit denen sie im Darme zusammentrifft, bleibt jetzt zu untersuchen, welche Erscheinungen ihr Wegfall bei der Darmverdauung verursacht. Wir haben zu beobachten, in welcher Weise ein Verdauungskrüppel, wie ein Thier mit Gallenfistel genannt werden mag, die Möglichkeit erlangt, weiter zu existiren. Wie ein Individuum ohne Hände gewisse Functionen gar nicht mehr verrichten kann, andere unter sinnreicher Benutzung der Füsse noch vollzieht, so geht es auch dem Thiere, dessen Darm keine Galle empfängt. Einige Functionen, z. B. die Fettresorbtion, bleiben ihm theilweise versagt, andere können nur durch neue Vorrichtungen ersetzt werden. Diese Beobachtungen werden, nach den einmal mit der Galle ausserhalb des Darms angestellten Versuchen, von besonderer Wichtigkeit, weil sie zugleich dar-

über belehren, ob die aus jenen ermittelten Vorgänge auch innerhalb des Körpers, unter den vielen, uns theilweise noch unbekannten Nebenbedingungen, ebenso verlaufen.

Nachdem *Boussingault, Nasse* und Andere gezeigt hatten, dass ein Thier nur eine bestimmte Quantität Fett zu verdauen und zu resorbiren vermag, bei dessen Ueberschreitung in der Nahrung unverändertes Fett wieder mit den Faeces entleert wird, bestimmten *Bidder* und *Schmidt* bei Hunden zunächst das Maximum der Fettresorbtion. Dieses betrug z. B. für 1 Kilo Körpergewicht pro Stunde 0,465 Grm. Fett. Nach der Unterbindung des Ductus choledochus und zu einer Zeit, wo keine Galle mehr im Darme sein konnte, betrug sie nur noch 0,21 Grm., in andern Fällen war der Unterschied noch grösser, so dass bis 5 und 7 mal weniger Fett resorbirt werden konnte. Dem entsprechend sank auch der Mittelwerth des Fettgehalts des Chylus bei mit Fettüberschuss gefütterten Thieren, wenn ihnen Gallenfisteln angelegt wurden, von 3,2 pCt. auf 0,2 pCt. Giebt man also den Thieren nach Anlegung der Fistel selbst nur halb so viel Fett, als sie sonst resorbiren können, so findet man eine beträchtliche Quantität unveränderten Fettes in den Faeces wieder. Hierdurch ist eine wesentliche Mitwirkung der Galle bei der Fettresorbtion zweifellos dargethan, zugleich aber auch dem Gedanken Raum gelassen, dass im Darme noch andere Säfte vorhanden sein müssen, welche sich mit der Galle in die Fettverdauung theilen.

Eine andere Erscheinung, die man an Thieren mit Gallenfisteln beobachtet, ist die auffällige Abmagerung, welche constant eintritt, wenn nicht die Nahruugsmenge bedeutend gesteigert wird. Thiere, welche aus irgend welchem Grunde die Annahme vermehrter Nahrung verweigern, magern in erstaunlicher Weise ab und gehen meist nach einigen Wochen zu Grunde. Vorzugsweise bei diesen beobachtet man auch Ausfallen der Haare und beständiges Kollern im Leibe. Andrerseits können Hunde, welche mit grosser Gier das erforderliche Nahrungsmaximum verschlingen, sich jahrenlang erhalten, wachsen und Junge zeugen, während sie, bei Einhaltung des Nahrungsmaximums vor Anlegung der Fistel, stets zu Grunde gehen. Die nothwendige Steigerung der Nahrung nach der Fistel ist von *Bidder* und *Schmidt*, von *Arnold* und von *Kölliker* und *H. Müller* genauer festgestellt worden. Hunde, die vor der Operation täglich bei etwa 50 Grm. Fleisch auf 1 Kilo ihres Körpergewichts, an Gewicht gleich blieben, bedurften nach der Operation mehr als 90 Grm. Hierbei konnte das Körpergewicht 3 Wochen constant erhalten werden. Nach *Arnold* braucht ein Hund mit Fistel täglich $^{3}/_{8}$ Fleisch und $^{4}/_{5}$ Brod mehr auf 1 Kilo seines Körpergewichts als ein gesundes Thier. Ja, *Kölliker* und *H. Müller* beobachteten, dass ein junger Hund bei 125 Grm. Fleisch pro Kilo noch etwas an Gewicht abnahm und 186 Grm. bedurfte um nicht zu verlieren; dann aber nahm das Körpergewicht sogar zu. Bemerkenswerth ist es, dass alle Thiere mit Gallenblasenfisteln bei aus-

reichender Ernährung, selbst wenn ihr Gewicht zunimmt, niemals Fett ansetzen, was wiederum für die bedeutende Mitwirkung der Galle bei der Fettverdauung spricht. Aus dem beinahe das Doppelte vom normalen erreichenden Mehrbedürfnisse an Nahrung geht ferner mit Evidenz hervor, dass die Ueberschüsse nicht nur zur Compensirung der mit der Galle erlittenen Substanzverluste dienen können, sondern, dass es sich um den Ersatz eines ohne die Galle nicht hinreichend währerd der Verdauungszeit ausnutzbaren Materials handelt. Es soll zwar nicht geläugnet werden, dass die gesteigerte Nahrung auch den Verlust an Gallenwasser und an unorgonischen Salzen der Galle mit compensiren müsse, allein die wesentliche Ursache, dass eine solche Steigerung nothwendig wird, muss darin liegen, dass die eiweisshaltigen Nahrungsmittel ohne die Galle zum Theil unverdaut mit den Faeces abgehen. Ferneren Anhalt für die hier zu vermuthende Function der Galle würde der Umstand enthalten, dass die Galle, weil sie die im Magen einfach gelösten, nicht verdauten Substanzen wieder fällt, die Zeit des Aufenhalts derselben, besonders im Dünndarme, verlängert.

Der Pancreassaft.

Das Pancreas liefert ein Secret in den Darm, das theilweise sich durch dieselbe Oeffnung mit der Galle ergiesst, und zeitweise auch zu gleicher Zeit mit der Galle aus der Vater'schen Ampulle hervortritt. Bei fast allen Thieren besitzt das Pancreas ausser diesem Ausführungsgang noch eine oder selbst mehrere Communicationen mit dem Darmlumen, die in sehr verschiedener Entfernung 1—35 Ctm. weit von einander enden können. Constant ist nur der Eintritt eines Ganges mit dem Ductus choledochus, und die Communication sämmtlicher Gänge untereinander. Die Drüse besteht aus sog. Drüsenzellen, welche ausnahmslos, sehr verschieden von allen Drüsenzellen der Speicheldrüsen, an der dem Lumen und den Gängen zugewendeten Seite kleine dunkle Körnchen, wahrscheinlich Fett enthalten, so dass ein mikroskopischer Schnitt aus dem Pancreas sofort erkannt und von allen andern Drüsen unterschieden werden kann. Die Gänge der Drüse besitzen Cylinderepithel und keine Muskeln, der Saft kann folglich nur vermöge des Secretionsdruckes ausfliessen.

In der Bauchhöhle des lebenden Thieres bei bestehender Blutcirculation sieht die Drüse nicht immer gleich aus: bald ist sie hellgelb, bald mattgelbroth, eine Differenz, die auch noch an der ausgeschnittenen Drüse unverkennbar ist, nach dem Ausspritzen der Blutgefässe mit geeigneten Salzlösungen aber verschwindet. Diess beweist, dass die wechselnde Farbe auf verschiedenen Füllungszuständen der Blutgefässe beruht, da sie aber gleich-

mässig alle Theile der Drüse betrifft, und auch auf Durchschnitten noch deutlich ist, so muss die verschiedene Blutfülle vorzugsweise in den Capillaren, in den Gefässen, die das blosse Auge nicht mehr wahrnimmt, gesucht werden. Aber auch die Farbe des Blutes ist, wie bei allen Drüsen, nicht immer gleich; während das blasse Pancreas dunkelrothe Venen zeigt, scheint aus denen des gerötheten hellrothes, fast arterielles Blut hindurch. Wie vorauszusehen, hängen diese Verschiedenheiten mit der Secretionsthätigkeit zusammen: ein secernirendes Pancreas ist geröthet, das ruhende blass und zwar fällt das letztere Aussehn mit dem nüchternen Zustande zusammen, das erstere mit einer Periode, welche 5—6 Stunden nach der Aufnahme von Nahrung beginnt und 4—5 Stunden später endet.

Chemische Zusammensetzung des Pancreas. Das Pancreas ist im ganz frischen Zustande, nach Entfernung des Blutes, immer alkalisch, und liefert auch in der Kälte ein alkalisch reagirendes Extract, das etwas Kalialbuminat, gewöhnliches in der Hitze gerinnbares Eiweiss, viele Salze und sog. Extractivstoffe enthält. Mit neutralen Fetten bei 35° C. geschüttelt, wird das Extract intensiv sauer, es wandelt ausserdem sehr rasch Stärke in Zucker um und löst, wenn es aus einer gerötheten Drüse dargestellt ist, bei 35° C. ohne Fäulnissgeruch in kurzer Zeit etwa sein gleiches Volumen Fibrinflocken auf. Wir kommen unten auf diese Eigenschaften des Pancreasextractes zurück. Um die in der Drüse enthaltenen Substanzen in reichlichster Menge zu gewinnen, ist es nöthig, das Pancreas mit Sand fein zu zerreiben, und längere Zeit mit Wasser bei nicht zu niederer Temperatur zu digeriren, oder die Drüse mit Alkohol zu behandeln. In beiden Fällen gehen gewisse Eigenthümlichkeiten des Extractes verloren, die von physiologischer Bedeutung sind, dafür erhält man jedoch eine Anzahl höchst merkwürdiger Substanzen in hinreichender Menge, die in solcher Quantität in keinem andern Organe des Thierkörpers vorzukommen scheinen. Dabei ist wiederum zu beachten, dass der langsam entstandene wässrige Auszug Substanzen enthalten kann, die von cadaverösen Zersetzungen herzuleiten sind. Die sofortige Behandlung mit Alkohol schliesst solche Zersetzungen aus, und kann deshalb als Controle der andern Methode dienen. Beide Extracte enthalten Leucin, Guanin, Xanthin und Inosit. Nur das Leucin ist von diesen bis jetzt im Secrete des Pancreas gefunden worden, und wir werden nur dieses hier abhandeln, weil sich weder chemische noch physiologische Beziehungen zwischen diesem Körper und den übrigen bis jetzt ergeben haben.

Leucin $C_{12}H_{13}NO_4$ wird aus den Pancreasextracten gewonnen, indem man aus dem wässrigen zunächst durch Sieden und Ansäuern das Eiweiss coagulirt, aus dem alkoholischen, indem man den Alkohol verdunstet, den Rückstand in Wasser löst und ebenfalls etwa noch coagulabeles Eiweiss ausschei-

det. Ist dies geschehen, so ist die weitere Behandlung beider Extracte die gleiche. Zweckmässig wird die eiweissfreie Flüssigkeit nach *Städeler* mit basischem Bleiacetat gefällt, aus dem Filtrat der Bleiüberschuss durch Schwefelwasserstoff entfernt, das neue Filtrat bei niederer Temperatur zur Syrupsconsistenz abgedampft und mit siedendem starken Alkohol behandelt. Nach dem Verdunsten des Alkohol bleibt das Leucin in krystallinischen Krusten zurück, die durch Absaugen der Mutterlauge mit Fliesspapier, und wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Alkohol, Wasser und heissem Aether so viel als möglich gereinigt werden. Um den Körper ganz rein zu erhalten, hat *Hoppe-Seyler* ein sehr zweckmässiges Verfahren angegeben: Man löst die Krystalle in verdünntem Ammoniak, setzt so lange Bleizucker hinzu, als ein Niederschlag entsteht, wäscht den Niederschlag mit wenig Wasser aus, suspendirt ihn in Wasser, zersetzt mit Schwefelwasserstoff und dampft das Filtrat vom Schwefelblei ab. So dargestellt, bildet das Leucin glänzende, sehr dünne, weisse Krystallblättchen, die auf Wasser schwimmen, sich nur langsam damit benetzen, und sich in etwa 27 Thle. kaltem, viel leichter in heissem Wasser lösen. Im unreinen Zustande sind die Krystalle zu Kugeln und Knollen aneinander gelagert, die nur im günstigsten Falle radiäre Streifung und beim Zerdrücken die Zusammensetzung aus Blättchen erkennen lassen. Viel häufiger zeigen die Kugeln einige concentrische Streifen, und sehen Fetttropfen nicht ganz unähnlich, obgleich sie weniger glänzend sind als diese.

Das Leucin ist das Amid der Capronsäure $\left.\begin{matrix} C_{12}H_{10}(NH_2)O_2 \\ H \end{matrix}\right\} O_2$ und zerfällt beim Behandeln mit salpetriger Säure in Stickstoff, Wasser und eine stickstofffreie Säure, in die mit der Glycol- und der Milchsäure homologe Leucinsäure.

$$\underset{\text{Leucin}}{2(C_{12}H_{13}NO_4)} + 2NO_3 = \underset{\text{Leucinsäure}}{C_{24}H_{24}O_{12}} + 4N + 2HO.$$

Das Leucin verbindet sich mit Säuren, Metalloxyden und Salzen zu krystallisirbaren Verbindungen, auch der durch NH_3 aus heisser Lösung von Bleizucker beim Abkühlen sich ausscheidende Körper ist krystallinisch. Bei 170° sublimirt das Leucin ohne vorher zu schmelzen, höher erhitzt, giebt es CO_2 und Amylamin. Mit Kalihydrat erhitzt, liefert es valeriansaures Kali, mit Bleisuperoxyd Butyralaldehyd und Valeronitril. Auch in faulenden Gemischen nimmt es an der Zersetzung Theil unter Entwicklung von Valeriansäure.

Seiner chemischen Constitution nach müsste das Leucin aus Monochlorcapronsäure unter Einwirkung von NH_3 gebildet werden können, jedoch ist bisjetzt nur eine andere Synthese realisirt, nämlich die aus Valeralaldehyd und Blausäure.

$$\underset{\text{Valeralaldehyd}}{C_{10}H_{10}O_2} + \underset{\text{Blausäure}}{C_2NH} + 2HO = \underset{\text{Leucin}}{C_{12}H_{13}NO_4}.$$

Zu dieser künstlichen Darstellung wird Valeralaldehydammoniak, Blausäure und Salzsäure in einem Destillationsapparat gekocht, bis das geschmolzene Valeralaldehydammoniak verschwunden ist, eingedampft, mit Bleioxydhydrat erwärmt und die gelöste Bleiverbindung mit Schwefelwasserstoff zersetzt.

Das Leucin entsteht auch durch Fäulniss aus Epidermiszellen, und aus allen Eiweisskörpern, ferner wenn Eiweiss oder Hornspähne 24 Stunden mit verdünnter Schwefelsäure gekocht werden. Durch allmähliche Zersetzung bildet es sich auch in altem Käse. Diese Bildung als Zersetzungsproduct aus Eiweisskörpern verleiht seinem Verkommen in thierischen Organismen besonderes Interesse. *Scherer* erhielt aus 20 Pfund Pancreas vom Ochsen 6 Unzen reines Leucin, was einem Gehalte der frischen Drüse von beinahe 2 pCt. und einem Gehalte ihrer festen Bestandtheile von mehr als 7 pCt. entspricht. Seine Menge im Pancreas nimmt vermuthlich bei der fauligen Zersetzung der Eiweisskörper nach dem Tode noch zu, allein die angegebene Menge kann auch aus frischen alkoholischen Extracten, wo diese Zersetzungen noch nicht stattfanden, erhalten werden.

Zwanzig Pfund Ochsenpancreas lieferten *Scherer* neben dem Leucin noch mehr als 1 Grm. Guanin und fast 2 Grm. Xanthin.

Frisches wässriges Pancreasextract giebt mit Chlorwasser nur einen weisslichen Niederschlag, nach einigen Stunden der Zersetzung überlassen, aber eine rothe Färbung, die durch Ueberschuss von Cl wieder verschwindet. Nach zu vorgeschrittener Fäulniss tritt diese Reaction gar nicht mehr ein. Zu dieser Zeit tritt jedoch eine ähnliche Färbung auf, beim Zusatze von Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthält.

Die genannte Chlorreaction im Pancreasinfuse stimmt überein mit dem Verhalten von in Wasser suspendirtem Tyrosin, das sich nach *Städeler* ebenfalls anfangs röthet, und da *Scherer* im Pancreas menschlicher Leichen, und in der nicht ganz frischen Drüse vom Ochsen diesen Körper schon aufgefunden hat, so ist es sehr wahrscheinlich, dass auch zersetztes Pancreasinfus gewöhnlich diesen Körper enthalte.

Tyrosin $C_{18}H_{11}NO_6$ kann nach der Entfernung des Leucins aus dem Pancreasinfuse durch Auskrystallisiren und Entfernung mittelst schwachen Weingeistes, im Rückstande zurückbleiben und daraus durch Umkrystallisiren aus Ammoniak rein gewonnen werden. Das Tyrosin findet sich in fast allen zersetzten eiweisshaltigen Massen, z. B. in schlecht conservirten Spirituspräparaten menschlicher Glieder, häufig in Gestalt kleiner leichter Krystallaggregate, und besonders in altem Käse. Am besten wird es dargestellt durch 24stündiges Kochen von Hornspähnen (2 Thln.) und 5 Thln. mit 13 Thln. Wasser verdünnter Schwefelsäure. Nachdem die Flüssigkeit heiss mit kohlensaurem Kalk neutralisirt worden, dampft man das Filtrat unter Zusatz

von Kalkmilch auf die Hälfte ab, und fällt den gelösten Kalk mit Oxalsäure. Beim Abdampfen des Filtrats krystallisirt zuerst das sehr schwer lösliche Tyrosin aus, während das leicht lösliche Leucin noch in Lösung bleibt.

Das reine Tyrosin ist blendend weiss, seidenglänzend und besteht aus äusserst feinen, langen, häufig gebogenen Krystallnadeln, die zu schmal sind um ihre Form näher feststellen zu lassen. Dieselben vereinigen sich fast immer zu schönen Garben. Das Tyrosin ist in Wasser kaum löslich, auch nicht in Alkohol oder Aether, wohl aber in Alkalien und in verdünnten Mineralsäuren. Mit Metallbasen bildet das Tyrosin zwei Reihen von Salzen. Mit einer Lösung von reinem salpetersaurem Quecksilberoxyd ohne Säureüberschuss (erhalten durch Fällung von Sublimatlösung mit Silbernitrat) gekocht, bildet es nur einen weissen, flockigen Niederschlag, der beim Kochen mit wenig salpetriger Säure schön roth wird, mit einem Ueberschusse der Säure sich wieder entfärbt. Diese Reaction (*Hoffmann*'sche Tyrosinprobe) stimmt in allen Einzelheiten so sehr mit der sog. *Millon*'schen Eiweissreaction überein, dass die Entstehung des Tyrosins oder der sich roth färbenden Zersetzungsproducte des Tyrosins aus Eiweiss, während der Reaction, äusserst wahrscheinlich wird. Wird Tyrosin mit einigen Tropfen concentrirter Schwefelsäure benetzt und etwa 2 Stunden bei 50° digerirt, so bildet sich eine rothe Flüssigkeit, die Tyrosinschwefelsäure, welche mit überschüssigem Baryt oder Kalkcarbonat erwärmt, lösliche Salze bildet. Setzt man hierzu eine sehr verdünnte Lösung von Eisenchlorid, so wird die Flüssigkeit schön blauviolett, entfärbt sich aber bei überschüssigem Eisenchlorid (*Piria's* Tyrosinprobe). Diese Reaction stimmt mit der Farbe, welche durch sulfosalicylsaure Salze in Eisenchlorid entsteht.

Es giebt noch andere Thatsachen, die dafür sprechen, dass das Tyrosin als ein Abkömmling der Salicylsäure aufzufassen sei, z. B. die Bildung von Chloranil bei der Einwirkung von Cl auf Tyrosin, das Auftreten von Phenylalkohol bei der trocknen Destillation dieses Körpers (*Städeler*). Ferner die Bildung einer Base beim vorsichtigen Erhitzen auf 270° C., die nach den Untersuchungen von *Schmitt* und *Nasse jun.* Aethyloxyphenylamin ($C_{16}H_{11}NO_2$) zu sein scheint. Besonders der letztere Umstand macht es nicht unwahrscheinlich, dass das Tyrosin die Aethylamidosäure der Salicylsäure sei.

Salicylsäure	Tyrosin
$C_{14}H_6O_6$	$C_{14}H_5\left(\left.\begin{matrix}C_4H_5\\H\end{matrix}\right\}N\right)O_6.$
	Aethylamidosalicylsäure.

Auf diese Hypothese hin unternommene Versuche zur Synthese des Tyrosins aus Chlor oder Iodsalicylsäure und Aethylamin oder aus Amidosalicylsäure und Iodäthyl sind jedoch bis jetzt erfolglos gewesen. Da das Tyrosin mit Säuren und Metalloxyden Verbindungen eingeht, so wird die Vorstellung festgehalten werden müssen, dass es eine Amidosäure sei.

Was dem Tyrosin ein besonderes physiologisches Interesse verleiht, ist

seine häufige Entstehung neben dem Leucin bei der Zersetzung der Eiweisskörper und vieler thierischen Gewebe. Aus den Ersteren entsteht immer mehr Leucin als Tyrosin; umgekehrt verhalten sich Schleim- und Horngewebe, die vorzugsweise Tyrosin liefern. Die Entstehung des Tyrosins schon im Beginn cadaveröser Zersetzungen, erheischt ganz besondere Vorsichtsmassregeln, wenn der Körper in Organismen nachgewiesen werden soll. Bis jetzt scheint es, als ob unter normalen Verhältnissen im lebenden Organismus Tyrosin vielleicht nur an einer Stelle entstehe, d. i. im zersetzten Pancreassafte des Dünndarmchymus, während Leucin in weiterer Verbreitung, besonders in allen drüsigen Organen vorkommt (*Radziejewsky*). Unter pathologischen Verhältnissen kann das Tyrosin als abnormes Zersetzungsproduct sogar im Harn auftreten, z. B. in gewissen Fällen von Leberatrophie (*Frerichs*), allein es findet sich auch in der Leber nicht in allen Fällen sog. acuter gelber Atrophie.

Das Secret des Pancreas.

Gewinnung. Um allen Saft, den das Pancreas secernirt, zu erhalten, würde es nöthig sein, Canülen in sämmtliche Ausführungsgänge zu legen, oder wo diess nicht ausführbar ist, eine Canüle in dem grösseren Gange zu befestigen und die andern zu unterbinden. Indessen hat man sich in der Regel darauf verlassen, dass bei freiem Abflusse aus dem Ersteren durch die Letzteren keine wesentlichen Mengen verloren gehen. Das beste Verfahren zur Anlegung einer Pancreasfistel ist das von *Bernard*. Ein Hund wird auf die linke Seite gelagert, unter der vorspringenden Spitze der letzten falschen Rippe ein der Linea alba paralleler, 2 Zoll langer, Einschnitt gemacht, nach Eröffnung der Bauchhöhle das Duodenum, das sich in der Wunde präsentirt, etwas hervorgezogen, und etwa 2 Ctm. unterhalb der Einmündungsstelle des Ductus choledochus und des kleineren Ausführungsganges des Pancreas, der zweite, kurze, breitere gesucht. Derselbe findet sich in der Regel versteckt unter einer Stelle, wo das Pancreas dem Darm am festesten anliegt und etwas weiter übergreift. Etwa über dem Gange liegende Gefässe dürfen nur zur Seite geschoben werden. Hierauf wird mit der Pincette ein Faden unter den Ausführungsgang gelegt, der Gang mit der Scheere gespalten, eine einfach röhrenförmige Canüle von Silber eingeführt, bis an die gewöhnlich sichtbare Theilungsstelle des Ganges vorgeschoben, und mit dem Faden befestigt. Ein zweiter Faden wird durch die Serosa des Duodenums geführt, um die Canüle ausserdem noch gegen den Darm zu fixiren. Die Fäden müssen mit den Enden aus der Wunde hervorragen. Später wird die Wunde geschlossen, indem zuerst die Muskeln, dann die Haut, gesondert vereinigt werden.

Folgende Umstände sind für die Gewinnung eines normalen Saftes

und für das Fortbestehen der Secretion gleich nach der Operation von nicht genug zu betonender Bedeutung: 1) Soll das Thier 5—6 Stunden vorher reichlich mit kräftiger Nahrung (Fleisch, Kartoffeln oder Brod) gefüttert sein, 2) muss die Operation rasch, höchstens in 15 Min. vollendet sein, 3) darf das Pancreas so wenig wie möglich berührt werden, 4) darf keine erhebliche Blutung beim Suchen des Ganges eintreten, und 5) darf das Gewebe zwischen der Drüse und dem Darme beim Suchen des Ganges nicht allzu sehr gezerrt oder verletzt werden. Zweckmässig ist es ausserdem, grosse kräftige Hunde zu wählen, welche die Anwendung weiter Canülen gestatten, am besten Schäferhunde, die der Peritonitis am wenigsten ausgesetzt scheinen. Sind alle diese Bedingungen erfüllt, so dringt aus der schön gerötheten Drüse, sogleich beim Oeffnen des prall gefüllten Ganges Saft hervor, und fliesst aus der Canüle in rasch folgenden Tropfen, ja zuweilen selbst im Strahle hervor. Doch kann es sich ereignen, das gar kein Saft erscheint; in diesem Falle hilft die Einspritzung einiger CC. Aether mit der Schlundsonde in den Magen, wohlgemerkt aber nur, wenn alle genannten Bedingungen ausserdem zuvor erfüllt wurden. Am folgenden Tage muss die Canüle sammt den Fäden durch sanften Zug herausgezogen werden, was die Thiere ohne dauernden Nachtheil ertragen. Ein zweite Methode stellt sich im Gegensatze zur *Bernard*'schen temporären Fistel, die Aufgabe, eine permanente Fistel zu erzeugen. *Ludwig* und *Weinmann* suchen in derselben Weise wie *Bernard* den Gang auf, durchschneiden ihn nach Einführung zweier Fäden und heften ihn gegen die Ränder der Bauchwunde. Um den Gang offen zu erhalten und vor Obliteration zu bewahren, legen sie einen bis zur Drüse reichenden Bleidraht ein, der an die Wundnähte fixirt wird. Wenn die Bauchwunde geheilt ist, findet sich der Gang mit seinen äusseren Flächen in der Narbe festgewachsen, so, dass der Saft mittelst eines in die Oeffnung eingeschobenen Röhrchens aufgefangen werden kann. Bei dieser Methode verzichtet man auf den gleich nach der Operation ausfliessenden Saft, gewinnt aber dafür den noch nach Wochen secernirten. Hunde vertragen auch diese Operation, wenn lege artis verfahren und keine allgemeine Peritonitis eingetreten ist, ohne dauernden Schaden.

Andere Methoden, als diese, z. B. das Einführen von Canülen vom Darmlumen aus, sind jetzt mit Recht verlassen.

Die Absonderung des Saftes. Merkwürdiger Weise liefern nun diese beiden Methoden ein ganz verschiedenes Secret, die Erstere ein zähflüssiges, das bis 10 selbst 11 pCt. feste Bestandtheile enthält, die Letztere eins, das höchstens 5 pCt. festen Rückstand giebt. Aber nicht allein hierin, sondern auch in ihrer Wirkungsweise auf Bestandtheile der Nahrungsmittel verhalten sich beide Secrete gänzlich verschieden. Während der concentrirte Saft Eiweisskörper verdaut, Stärke in Zucker umwandelt, und neutrale Fette zerlegt, besitzt der dünnere nur die beiden letzten Eigenschaften. Es bleibt

kein anderer Ausweg zur Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung übrig, als anzunehmen, dass die Drüse einige Stunden nach der Operation, zufolge einer ausserordentlichen Empfindlichkeit, eine dauernde Veränderung erleide, nach welcher sich ihre vorige, normale Beschaffenheit nicht wieder herstellt. Diese Vorstellung widerspricht nicht der Thatsache, dass man unter Umständen auch aus temporären Fisteln ein verdünntes unvollkommen wirkendes Secret erhalten kann, wie das in der That in den späteren Stunden nach der Operation constantder Fall ist, und zuweilen auch gleich von Anfang an, wenn die Fistel in der 12. bis 15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme angelegt wurde. Man hat demnach Grund zu vermuthen, dass die dünnflüssige Secretion allein nicht immer eine Veränderung in der Drüse bezeugt, sondern, dass nur das Fehlen einer sehr concentrirten Beimischung, wenn es dauernd stattfindet, das Abnorme repräsentirt.

Wir kennen bis heute nur ein Mittel die Secretion des Pancreas anzuregen, das ist reichliche Ernährung. Wahrscheinlich schafft jedoch dieser Umstand nur erst eine absonderungsfähige Drüse, während der eigentliche Reiz, Das, was die Drüse zum Secretionsgeschäft veranlasst, uns verborgen bleibt, und vielmehr in Reizvorgängen sensibler Apparate, des Magens und der Darmschleimhaut zu suchen ist, von denen aus reflectorisch auf die Secretionsnerven des Pancreas gewirkt wird. Das Pancreas ist ausserordentlich nervenreich und enthält viele Ganglien, die zwischen den feineren Ausführungsgängen liegen. Ebenso ist das Gewebe, welches die Drüse gegen das Duodenum heftet, sehr reich an Nerven, und es ist höchst bezeichnend, dass gerade das Herumwühlen in diesem Gewebe, wobei massenhaft Nerven getroffen werden müssen, die Secretion vollständig hemmen kann, selbst wenn sonst alle Bedingungen dazu vorhanden sind. Das Einzige jedoch, was sich mit Bestimmtheit anführen lässt für eine durch nervöse Bahnen von den Schleimhäuten aus vermittelte Reizung der secretorischen Elemente des Pancreas, ist die allerdings sehr auffällige Secretionsbeförderung nach Reizung der Magenschleimhaut mit Aether. Mit diesem Mittel hat man es nun aber nicht etwa in der Hand, auf die Beschaffenheit des Secretes zu wirken. Sechs Stunden nach der Nahrungsaufnahme ist jeder Pancreassaft zähflüssig und concentrirt, während er 15 Stunden nach der Fütterung aus einer soeben angelegten Fistel stets dünn fliesst, und auch nach Aethereinführung in den Magen sich nicht ändert.

Die Beschaffenheit des Saftes scheint ausschliesslich zusammenzuhängen mit den beiden äusserlich sichtbaren Zuständen der Drüse, und diese wieder mit den Verdauungsperioden. Die geröthete Drüse, die sich nur von der 5ten bis 9ten Stunde nach der Nahrungsaufnahme findet, liefert den zähflüssigen Saft, die blasse Drüse, wie sie nach der 9ten Stunde stets gefunden wird, und die sich bei Thieren mit permanenten Fisteln angeblich nie wieder röthen soll, liefert das dünnflüssige Secret.

Absonderungsgrösse. Da man weiss, dass das Pancreas nicht einmal in dem Grade stetig secernirt, wie etwa die Leber, was sich am allerbestimmtesten aus den manchmal stundenlangen Pausen im Ausfliessen bei Fisteln, die nicht während der Verdauung angelegt wurden, ergiebt, so haben Bestimmungen der in 24 Stunden von dieser Drüse gelieferten Secretmengen wenig Sinn. Die ungemein verschiedenen Resultate, welche verschiedene Beobachter, und auch derselbe Beobachter in verschiedenen Versuchsreihen erhielten, bestätigen nur, dass wir nicht einmal annähernd die Umstände kennen, welchen constante Secretionsgrössen entsprechen. Nur Das liess sich feststellen, dass permanente Fisteln von dem dünnflüssigen Safte in 24 Stunden viel mehr liefern, als temporäre, womit indessen nicht gesagt sein soll, dass die Letzteren nicht innerhalb gewisser Zeiten dennoch das Uebergewicht haben können. So berechneten *Bidder* und *Schmidt* nach einer temporären Fistel für 1 Kilo Hund in 24 Stunden nur 2,5 bis höchstens 5 Grm. Saft, während *Schmidt* und *Krüger* nach dem Ausflusse aus permanenten Fisteln, von 65 bis über 100 Grm. annehmen mussten. *Keferstein* und *Hallwachs* kamen nach ihren Beobachtungen an einer permanenten Fistel nur auf 45 Grm. für 1 Kilo Hund in 24 Stunden. *Skrebitzky* und *Bidder* fanden dann später bei temporären Fisteln wieder nur 3—5 Grm. Diese Zahl zu Grunde gelegt, würde ein Mensch in 24 St. 211—347 Grm. Pancreassaft absondern.

Werthvoller als diese, ausserdem immer noch nach kurzen Secretionszeiten durch Multiplication gewonnenen Angaben, sind die über die Ausflussgrösse aus temporären Fisteln unter bestimmten näher festgestellten Bedingungen. So erhielt *Bernard* von einem grossen Hunde während der Verdauung 8 Grm. Saft, *Corvisart* aus einer Fistel, welche 6 Stunden nach einer reichlichen Mahlzeit angelegt war, in den nächsten $2^1/_2$ Stunden 45 Grm. Saft, bei einem Hunde von 10 Kilo. Uebrigens constatirten auch alle Beobachter an permanenten Fisteln ein reichlicheres Fliessen von der 5ten bis 7ten Stunde nach der Mahlzeit.

Chemische Zusammensetzung des Pancreassaftes. Wir betrachten zunächst nur das aus temporären Fisteln gewonnene Secret. Dasselbe ist zähflüssig, ohne eigentlich fadenziehend zu sein, fast ganz klar, und enthält niemals morphologische Bestandtheile. Die Reaction ist constant intensiv alkalisch, der Geschmack salzig. Etwas unter 0° abgekühlt, scheidet sich eine durchsichtige Gallerte aus, welche minder alkalisch reagirt, als die darüber stehende Flüssigkeit, und die den grössten Theil des coagulabelen Eiweisses des Secretes enthält. Bei langsamen Erhitzen des Saftes im Wasserbade bis auf 75°, gerinnt derselbe zu einer festen weissen Masse, wie Hühnereiweiss, und scheidet eine wenig opalescirende, stärker alkalische Flüssigkeit aus, die durch Essigsäure gefällt wird, und Kalialbuminat enthält. Wenn sich demnach der Saft gerade so verhält wie Eierweiss, so soll doch der Eiweisskörper darin ge-

wisse Eigenthümlichkeiten vor allen andern Albuminstoffen darbieten. Als solche wird hauptsächlich angeführt, dass die Eiweissfällung, welche Alkohol hervorbringt, nach dem Sammeln auf einem Filter und nach dem Trocknen wieder in Wasser löslich sei. Ohne die Thatsache zu bestreiten braucht man jedoch hierin keine Eigenthümlichkeit zu sehen, denn alle Flüssigkeiten, die so eiweissreich sind, wie der Pancreassaft und die daneben bis zur gleichen alkalischen Reaction kohlensaures Alkali enthalten, geben mit Alkohol gefällt, einen Körper, der sich ebenfalls nach dem Trocknen wieder in Wasser löst. Nur wenn der Alkohol lange genug eingewirkt hatte, um alles Eiweiss zu coaguliren und alles Alkali zu entziehen, sind diese Fällungen unlöslich; dann sind sie aber auch nicht mehr alkalisch. — Viel eher möchte darum die Ausscheidung einer alkaliärmeren Masse durch Abkühlung als eine specifische Eiweissreaction des Saftes zu betrachten sein. Etwas, das man ferner an keinem gewöhnlichen Eiweiss beobachtet, ist die Färbung, welche das Pancreaseiweiss sogleich annimmt, wenn man den Saft mit kalter, reiner Salpetersäure fällt. Ein Tropfen Pancreassaft erstarrt in der Säure sogleich zu einer festen Pille, und färbt sich von den Rändern her sehr rasch, erst hellgelb, dann orange. Alle diese Reactionen können sich jedoch auch auf einen dem Eiweiss beigemischten specifischen Körper beziehen.

Auf Zusatz von Essigsäure scheidet der Saft eine klare Gallerte aus, die vielleicht nur Acidalbumin ist, doch löst sie sich beim Kochen mit überschüssiger Essigsäure nur langsam auf. Ob der Saft Mucin enthalte, ist noch immer nicht mit genügender Sicherheit festgestellt. Im Uebrigen giebt der Saft alle Reactionen einer stark alkalischen Lösung von gewöhnlichem Eiweiss. Bisweilen scheiden sich aus vorsichtig durch Verdunsten concentrirtem Pancreassafte schöne Warzen von sehr reinen Leucinkrystallen aus, die übrigens auch in nicht unbeträchtlicher Menge aus jedem Safte nach dem vorhin für die Drüse beschriebenen Verfahren erhalten werden können. Dass dieses Leucin vom Momente der Secretion an darin enthalten ist, wies Dr. *Radziejewsky* in meinem Laboratorium nach, indem er, um jede faulige Zersetzung abzuschneiden, jeden aus der Canüle kommenden Tropfen sogleich in starken Alkohol fallen liess. Ausser diesen Substanzen enthält das Pancreassecret noch einen seifenartigen Körper in geringer Menge und 8 pCt. vom festen Rückstand Aschenbestandtheile. Ganz frisch unter dem Mikroskope mit Säure versetzt zeigt der Saft Gasentwicklung, was auf einen Gehalt an Carbonaten zu deuten ist. Frisch mit Chlorwasser versetzt, entsteht im Pancreassafte nur eine weissliche Fällung; nach dem Stehen in der Wärme erzeugt dies Reagens gerade wie im Infusé der Drüse rosenrothe Färbung, welche im Ueberschusse von Chlorwasser verschwindet. Wenn der Saft nach längerer Zersetzung diese Reaction nicht mehr giebt, erzeugt salpetrige Säure enthaltende Salpetersäure darin eine ähnliche Röthung. Das Secret verhält sich also in dieser Beziehung ganz wie das Extract der Drüse.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Reactionen auch hier vom Tyrosin herrühren, weil der fast gallertige Saft temporärer Fisteln sehr häufig in einem gewissen Stadium seiner fauligen Zersetzung ohne Abdampfen schöne Krystalle eines sehr schwer löslichen organischen Körpers absetzt, die der Form nach Tyrosin zu sein scheinen. Das Tyrosin wurde auch im zersetzten Pancreassafte von Pferden und Hunden schon von *Frerichs* und *Städeler* nachgewiesen. Dass es im frischen Safte nicht enthalten sei, lehren Untersuchungen von Secreten, die man gleich bei der Absonderung in starken Alkohol tropfen liess. Die auch sonst nachgewiesene Entstehung des Tyrosins aus faulenden Eiweisskörpern macht seine Entstehung in dem so sehr zersetzlichen Pancreassafte noch wahrscheinlicher.

Nach *Schmidt's* Analysen enthält der Pancreassaft in 1000 Thln.:

Wasser	980,76
Festen Rückstand	99,24
Organische Bestandtheile	90,38
Unorganische Bestandtheile	8,86

In Alkohol unlöslich, bei Wiederaufnahme von Wasser	unlöslich 4,07 (incl. 0,07 CaO) Eiweiss?
	löslich 64,50 (incl. 0,25 CaO) alkalisches Eiweiss?
In Alkohol löslich (Seife?)	30,66 (incl. 8,54 Salze).

Die Asche enthält vorwiegend Chlornatrium, sehr wenig Chlorkalium sowie Phosphate von Natron, Kalk und Magnesia.

Bernard's Analyse des dickflüssigen normalen Pancreassaftes ergab:

Wasser	90—92 pCt.
Rückstand	10— 8 „

Der feste Rückstand enthielt:

1) Organische durch Alkohol fällbare Stoffe mit einer Spur von Kalk		92—90 „
2) Asche	Kohlensaures Natron, Chlornatrium, Chlorkalium, Kalkphosphat	10—8 pCt.

Unter den genannten Bestandtheilen sind die für die physiologische Function des Saftes wichtigsten Substanzen nicht gesondert angeführt. Dieselben entziehen sich vor der Hand jeder quantitativen Bestimmung, sind aber vermuthlich in der *Schmidt*'schen Analyse als alkalisches Eiweiss mit berechnet. Uebrigens giebt diese Analyse nur ein ungefähres Bild von der quantitativen Zusammensetzung, denn *Schmidt* fand z. B. bei einer zweiten Analyse in 1000 Th. Saft sogar 884,4 Wasser und 115,6 feste Bestandtheile.

Pancreassaft aus permanenten Fisteln. Dieser Saft ist quantitativ und qualitativ von dem vorigen verschieden zusammengesetzt. Er reagirt zwar auch

stark alkalisch, und verhält sich wie eine verdünnte alkalische Eiweisslösung, allein er scheidet in der Kälte keine Gallerte aus und besitzt vor allen Dingen nicht die weiter unten zu erörternde Fähigkeit Eiweisskörper zu verdauen. Dieses Secret enthält nach *Halhwachs* und *Keferstein* nur 2,17 pCt. feste Bestandtheile, wovon 0,96 pCt. Asche sind. *Ludwig* und *Weinmann* fanden in Maximo 6 pCt. festen Rückstand, in Minimo 2 pCt. und bemerkten zugleich, dass diese Schwankungen zusammenhängen mit der Secretionsgrösse, so dass 0,5 Grm. in der Minute abgesonderter Saft der geringen Concentration, 0,05 Grm. der höheren entsprachen. Da die Concentration von 2 pCt. an nicht weiter sank, als statt ½ Grm. sogar 2,2 Grm. Saft abgesondert wurden, so dürfte dieser Procentsatz den richtigsten Begriff vom Gehalte des Saftes permanenter Fisteln geben.

Bevor wir zu den Fermenten des Pancreassecretes, zu ihrer Isolation und Darstellung übergehen, wird es nöthig die specifischen Wirkungen des Saftes, an welchen wir eben vor der Hand die Fermente allein erkennen, mitzutheilen.

Der Pancreassaft wirkt auf sämmtliche Hauptbestandtheile der Nahrungsmittel, auf die Stärke, auf das Eiweiss und auf die Fette.

Wirkung auf die Stärke. Aus roher Stärke, wie aus gekochter bildet ein winziger Tropfen des Secrets mit rapider Geschwindigkeit Zucker. Bei 35° C. ist die Wirkung so energisch, dass die Geschwindigkeit unmessbar wird. In niederer Temperatur ist die Wirkung langsamer, aber immer, verglichen mit der des Speichels, sehr viel schneller. In allen übrigen Puncten der Bildung von Dextrin, und der Umwandlung dieses in Zucker, in Betreff der befördernden, verlangsamenden, verhindernden und zerstörenden Mittel gilt von dem Saccharificationsvermögen des Pancreas ganz dasselbe, wie von dem des Speichels, so dass die schnellere Wirkung vielleicht nur auf den grösseren Gehalt an Ferment zu beziehen ist. Immerhin wäre es sehr wünschenswerth, festzustellen ob der Pancreassaft unter 40° C. auch nur die Stärkegranulose in Zucker verwandelt, oder ob er, anders wie der Speichel, auch die Stärkecellulose löst und umwandelt. Ein Fermentkörper, ohne Eiweissreaction von specifischer Wirkung und mit den gleichen Eigenschaften wie beim Speichel, wurde von *Cohnheim* nach demselben Verfahren, wie aus jenem, aus einem eiskalt bereiteten frischen Pancreasextracte durch Fällung mit Phosphorsäure und Kalk mittelst Auswaschen dargestellt. *Danilewsky* stellte denselben aus einem mit kohlensaurer Magnesia zerriebenen Pancreas dar, indem er das wässrige Extract mit Collodium fällte, und das Filtrat von diesem Niederschlage bei niederer Temperatur verdunstete. Der *Danilewsky*'sche Körper gab auch keine Eiweissreactionen, besonders nicht die gelbe Färbung beim Kochen mit NO_5 und NH_3, enthielt aber noch einen Rest des zweiten eiweissverdauenden Ferments, das durch das Collodium nicht vollständig niederge-

rissen wird. Auch der verdünnte Saft aus permanenten Fisteln wirkt fast ebenso energisch auf Stärke, wie der dickflüssige Saft.

Wirkung des Pancreassaftes auf die Eiweisskörper. Auflösung fester und in Wasser unlöslicher Eiweisskörper wurde zuerst von *Bernard* bemerkt, als er dieselben mit Gemischen von Pancreassaft und Galle in der Körperwärme digerirte. Irrthümlich schrieb er dem Secrete des Pancreas diese Wirkung nur in Gemeinschaft mit der Galle zu, denn *Corvisart* entdeckte später, dass der Pancreassaft allein die Fähigkeit auch besitze. Zunächst vollzieht sich die eigenthümliche Umwandlung der Eiweisskörper an denen des Secretes selbst, das in spätestens 2 Stunden, wie schon *Bernard* angab, bei Körpertemperatur seine Beschaffenheit total verändert: es trübt sich etwas, verliert alle Zähflüssigkeit, nimmt einen eigenthümlichen Geruch an, den ich mit Nichts anderem vergleichen kann, als mit dem Geruche, den der Inhalt des unteren Theiles des Dünndarms zeigt, und wird durch Kochen nicht mehr fest, sondern nur noch unbedeutend getrübt. Die Reaction bleibt während dieser Zeit stets alkalisch. Zweifellos ist hier eine Zersetzung vor sich gegangen, die sich ferner deutlich anzeigt durch die jetzt eintretende rothe Färbung des Saftes mit Chlorwasser. Soll man nun diese Zersetzung als Fäulniss bezeichnen? Insofern unter Fäulniss jetzt, nach *Pasteur's* Untersuchungen, verstanden wird, eine Zersetzung, die durch lebende Organismen, Vibrionen u. dgl. bewirkt wird, gewiss nicht, denn der erwärmte Saft weist keine Spur davon auf. Ja man kann den Saft noch einige Stunden länger warm halten, bis auch die Chlorreaction schwindet, und dennoch sieht man keine Infusorien, obwohl die Flüssigkeit nun bräunlich geworden ist, und einen ungemein penetranten Geruch besitzt, der allerdings an faulendes Eiweiss erinnert, mir jedoch stets noch wesentlich verschieden davon erschienen ist.

Benetzt man gut ausgewaschenes Blutfibrin mit etwa dem gleichen Volumen soeben aus der Fistel entnommenen Pancreassecrets, und bringt es in die Brutwärme, so werden die Fibrinflocken, die vorher mit dem Safte eine schleimige Masse bildeten, fast vollständig zu einer dünnen Flüssigkeit aufgelöst, welche noch stark alkalisch reagirt, und beim Kochen sich nur unbedeutend trübt. *Corvisart* sah, dass 15 Grm. Pancreassaft, welche $^1/_3$ von dem innerhalb der 6ten, 7ten und 8ten Stunde gesammelten Secrete einer temporären Fistel betrugen, in zwei weiteren Stunden 5 Grm. Fibrin auflösten, während andere 15 Grm. in vier Stunden 5 Grm. gekochtes Eierweiss fast vollständig lösten. Ich habe diese Versuche mit dem auf die vorhin angegebene Weise gewonnenen Safte aus temporären Fisteln so oft wiederholt, dass ich nicht mehr an der Wahrheit der *Corvisart'*schen Angaben zweifeln kann, so wie besonders nicht an dem Umstande, dass der stark alkalische Saft ohne Aenderung seiner Reaction, und ohne wirkliche Fäulnisserscheinungen innerhalb zwei Stunden mindestens sein eigenes Volum Fibrin sammt dem in ihm selbst enthaltenen Eiweiss verdaut, und in einen, selbst nach dem An-

säuren, nur zum kleinsten Theile beim Sieden coagulabeln Körper verwandelt. Die Verdauung durch Pancreassaft ist indessen viel abhängiger von der Temperatur, als irgend eine andere, und es ist dabei dringend geboten, den Versuch in dünnwandigen kleinen Gefässen, mit kleinen Mengen sogleich im Wasserbade vorzunehmen. Nimmt man grössere dickwandige Gefässe und verwendet man das Luftbad, so geht viel Zeit mit dem Anwärmen verloren, die Verdauung erfolgt dann viel später, zu einer Zeit, wo sich der penetrante Geruch schon einstellt, der alle Gegner der *Corvisart*'schen Angaben veranlasst hat, nur eine Auflösung durch Fäulniss anzunehmen. Unter den angegebenen Bedingungen findet die Auflösung, wie gesagt statt, ohne Auftreten dieses Geruches, sondern nur mit Entwicklung eines anderen Geruches, der fast angenehm zu nennen ist. Auch die Auflösung von gekochtem, harten Eierweiss gelang mir wiederholt. Die nicht mehr coagulabelen Körper, die aus dieser Verdauung entstehen, die Pancreaspeptone sind vor der Hand unbekannt. Neutralisation des Pancreassaftes mit verdünnter Salzsäure, und auch schwaches Ansäuern heben diese Verdauung nicht auf, nur hat das Ansäuern die gute Nebenwirkung den penetranten Geruch fern zu halten, so dass die Verdauung auch über längere Zeit ausgedehnt werden kann, ohne den Verdacht der Fäulniss aufkommen zu lassen, ein Umstand, den zuerst *Meissner* nach Versuchen mit dem Infuse des Pancreas hervorhob.

Danilewsky ist es gelungen aus dem frisch benutzten Secrete des Pancreas, nach dem Verdünnen mit Wasser einen grossen Theil des eiweissverdauenden Körpers mechanisch niederzureissen mittelst Collodium. Die Collodiumlösung wird durch die wässrige Flüssigkeit in Form eines weichen, gallertigen Niederschlages gefällt, der sich allmählich zu festeren Flocken zusammenzieht und durch Auswaschen mit Wasser von anhaftendem Pancreasalbumin fast befreit werden kann. Wird das Collodium getrocknet und hierauf in nicht wasserfreiem Alkoholäther wieder gelöst, so bleibt ein gelblicher Bodensatz zurück, der nur zum Theile löslich ist, und an Wasser kein Albumin, wohl aber einen Körper abgiebt, der in hohem Grade die Eigenschaft hat Eiweisskörper zu verdauen. Die Lösung sieht schwach gelblich aus, ist neutral, giebt mit verdünnter Salz- und Essigsäure eine im Ueberschuss leicht verschwindende Trübung, und färbt sich beim Kochen mit Salpetersäure auch nach Zusatz von Ammoniak nicht gelb. Die genau neutrale Lösung löst in $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden bei 37° C. Fibrinflocken auf, ohne ihre Reaction zu ändern. Dabei quillt das Fibrin gar nicht, sondern man sieht nur, dass die Flocken von aussen abschmelzen. Nach beendeter Lösung trübt sich die Flüssigkeit beim Kochen und Ansäuern nur äusserst schwach. Nach Zusatz von sehr wenig Alkali bis zur gerade deutlichen alkalischen Reaction quellen die Fibrinflocken ebenfalls nicht in der Lösung des *Danilewsky*'schen Körpers, sie lösen sich aber schon in derselben Zeit auf. Ansäuern soll die Lösung unwirksam machen, so dass das Fibrin nach zweitägiger Digestion nur

Quellung zeigt. Es wäre sehr wünschenswerth, hier den Säuregrad zu bestimmen, was *Danilewsky* nicht gethan zu haben scheint.

Verdauungsversuche mit dem Pancreassecrete sind bis jetzt nur in geringer Zahl angestellt, ohne Zweifel wohl, weil es sehr schwer hält, irgend erhebliche Mengen aus temporären Fisteln zu erzielen. Schon *Eberle* hat den Versuch gemacht, nach Analogie seines künstlichen Magensaftes aus Drüsen Extracte zu bereiten, um damit Verdauungsversuche anzustellen, und einer späteren Zeit war es vorbehalten, die eine positive Angabe *Eberle's* über Wirkungen des künstlichen Pancreassaftes zu bestätigen. Ueber Verdanung der Eiweisskörper konnten *Eberle's* Versuche aus bald ersichtlichen Gründen Nichts lehren.

Corvisart nahm indessen zuerst die Versuche mit den Infusen wieder auf und fand, dass eine aus vielen Pancreas bereitete Flüssigkeit im höchsten Grade das Vermögen besass, fast die gleiche Gewichtsmenge an Fibrin oder von gesottenem Eiweiss zu sog. Pancreaspepton aufzulösen. Die Reaction der Flüssigkeit war gleichgültig: schwach saure, neutrale und alkalische Infuse unterscheiden sich in der Wirkung nicht. Wir verdanken dem reichlichen Materiale, mit dem *Corvisart* arbeitete, die wichtige Erfahrung, dass es nicht gleichgültig ist, wie das Pancreas beschaffen sei, um ein wirksames Infus zu geben, und damit zugleich den Schlüssel zu den vielen Widersprüchen, welche diese ersten Angaben nothwendig erfahren mussten. Ein wirksames Pancreasinfus wird in folgender Weise bereitet: Man tödtet ein Thier in voller Verdauung, d. i. 6 Stunden nach einer reichlichen, nahrhaften Mahlzeit, spült das Pancreas zur Entfernung des meisten Blutes mit kaltem Wasser gut ab, und zerkleinert es gröblich, übergiesst es mit dem Vierfachen seines Gewichtes auf 25° C. erwärmten Wassers, und digerirt es damit zwei Stunden lang. Während dieser Zeit darf die Temperatur höchstens auf 30° C. steigen. So gewinnt man ein sehr gesättigtes Infus, in welchem wegen zu niederer Temperatur die Umwandlung der Eiweisskörper kaum begonnen hat. Ein solches Infus ist in der Regel deutlich sauer und opalescirt auch nach dem Filtriren. Viel intensiver sauer wird es nach nochmaligem einstündigem Erwärmen auf 35° C., und am sauersten, wenn man die Drüse nicht grob, sondern fein zerkleinert hat. Die Ursache ist diese: das Pancreas enthält feinkörniges neutrales Fett, das beim Zerkleinern unvermeidlich mit in das Infus geräth und zwar in besonders grosser Menge aus der fein zerriebenen Drüse. Dieses Fett geht, weil es in der Flüssigkeit als Emulsion suspendirt bleibt, durch alle Filter hindurch, und wird beim Erwärmen durch ein drittes Pancreasferment zersetzt unter Bildung freier Fettsäure. Daher stammt die saure Reaction des fertigen Infuses, und ihre Zunahme beim weiteren Erwärmen. Ein ebenfalls sehr wirksames Infus kann gewonnen werden aus einer sogleich in Eiswasser zerschnittenen Drüse durch tagelange Behandlung mit Wasser von 0°. Ein so bereitetes Extract enthält freilich viel weniger Ferment, aber auch weniger

Eiweiss, und da die Säurebildung erst im Filtrate, bei Anstellung der Versuche damit, beginnen kann, so fällt sie hier sehr gering aus. Das dritte Verfahren, welches das wirksamste Extract liefert, verzichtet auf die ursprüngliche Reaction des Drüsenzelleninhalts, auf die Gewinnung einer alle Fermente enthaltenden Flüssigkeit, gewährt hingegen den Vortheil die concentrirteste Lösung des eiweissverdauenden Fermentes zu liefern. Man zerreibt das Pancreas sehr fein, etwa mit dem vierten Theile seines Volumens gebrannter Magnesia und der vierfachen Menge Wasser, digerirt zwei Stunden bei höchstens 30° C., lässt abkühlen und so lange stehen, bis sich der Drüsenschlamm und die Magnesia grösstentheils zu Boden gesetzt haben und filtrirt die drüber stehende Flüssigkeit. Der Bodensatz darf nicht auf das Filter gebracht werden, da er es verstopft und theilweise durch die Poren geht. Ein derartiges Extract ist stark alkalisch, einmal, weil die Magnesia nicht ganz unlöslich ist, und ausserdem, weil die Magnesia aus kohlensauren Alkalien der Drüse freie Alkalien ausscheidet. Man thut gut das Alkali abzustumpfen und die so erhaltene neutrale Flüssigkeit zu Versuchen zu benutzen. Diese Flüssigkeit zersetzt auch bei 37° C. die Fette nicht. Sie ist diejenige Flüssigkeit, welche *Danilewsky* zur Darstellung des Ferments, genau so wie den Pancreassaft selbst, benutzte. Da dieselbe äusserst schnell Stärke in Zucker umwandelt, so dient sie auch vortheilhaft zur Darstellung des zuckerbildenden Fermentes.

Wie man sieht, führen viele Wege zum Ziele, eine Bedingung ist jedoch unerlässlich, das ist die Verwendung einer Drüse, welche sich in voller Absonderung befindet: Die Drüse muss geröthet und wie es *Schiff* bezeichnet, mit Fermenten geladen sein. Auf diesen, auch von *Meissner* hervorgehobenen Umstand, den *Corvisart* anfangs unbewusst benutzte, indem er Infuse aus den Drüsen vieler, in den Schlachthäusern zu den verschiedensten Verdauungsperioden getödteter Thiere, bereitete, kommt Alles an.

Es herrscht kein Zweifel mehr darüber, dass diese Pancreasinfuse Eiweisskörper verdauen, nur behauptet *Meissner*, dass die Wirkung durchaus abhängig sei von der sauren Reaction, oder dass, wenn Verdauung eintrete, die Reaction sauer werde. Das Letztere kann bei fetthaltigen und fettzersetzenden Infusen nicht bezweifelt werden, und die Differenz, die sich aus *Meissner's* Leugnen der Wirkung alkalischer oder neutraler Infuse ergiebt, beruht vermuthlich nur darauf, dass die Verdauung in Letzteren, auf welche Fäulniss folgt, nicht als solche anerkannt werden soll. Doch leugnet *Meissner* nicht, dass auch von diesen Infusen Peptone gebildet werden. Ich muss nun auf das Entschiedenste der Angabe von *Corvisart* beitreten, dass die Infuse bei jeder Reaction, wenn sie nur nicht zu stark sauer oder alkalisch sind, rohes Fibrin, gekochtes Fibrin und hart gesottenes Eiweiss auflösen und in neue, den Peptonen ähnliche Körper umwandeln, mit Ausschluss jeder Fäulniss. Wie gesagt, ist hierzu eine Flüssigkeit nothwendig, welche ohne er-

hebliche Selbstverdauung entstanden, noch verhältnissmässig fern von der Bildung des so penetrant riechenden Körpers sich befindet, und ferner eine rasche durch sofortiges Erwärmen auf 37° C., wie beim Secrete der Drüse selbst vermittelte Verdauung.

Nach *Corvisart* kann aus den Infusen das verdauende Ferment (wohl nicht frei von Eiweiss) gefällt werden durch Alkohol und durch Bleiacetat. Wieder in Wasser gelöst oder durch Schwefelwasserstoff aus dem Bleiniederschlage isolirt soll es dann mit verdünnter Essigsäure viel Eiweiss verdauen können. Infuse von einem Hundepancreas sollen 40 Grm. hartes Eiweiss oder Fibrin, Extracte von einem Hammelpancreas bis 50 Grm. beider Körper auflösen, nach Versuchen, welche einer weiteren, variirenden Experimentation sehr bedürfen, da vor Allem erst festzustellen ist, ob das Pancreasferment sich nicht ebenso wie das Pepton bei seiner Wirkung unzersetzt erhält, und also unter geeigneten Bedingungen bis ins Unbegrenzte fort verdauen kann. Die einzigen bis jetzt bekannten Reactionen der Pancreaspeptone lassen auf eine Uebereinstimmung mit den Pepsinpeptonen schliessen, da dieselben ebenfalls nur durch Tannin, Alkohol, Quecksilberchlorid, und Bleiacetat gefällt werden, nicht durch Säuren oder Alkalien (Neutralisation), Kochen mit concentrirter Salpetersäure, und durch Metallsalze. In alkalischer Lösung lösen die Pancreaspeptone auch Kupferoxyd und Kupferoxydul auf.

Nach einer Angabe von *Meissner* sollen saure wirksame Pancreasinfuse sogleich Pepton, kein Parapepton bilden und durch Magensaft nicht mehr verdauliches Parapepton in wahres Pepton umwandeln. — Nach *Corvisart's* Angaben löst der Pancreassaft auch die leimgebenden Gewebe leicht auf unter Bildung einer nicht gelatinirenden Flüssigkeit. Fertiger Leim verliert mit dem Infuse der Drüse digerirt ebenfalls das Gelatinationsvermögen.

Wirkung des Pancreassaftes auf die Fette. Oele oder Fette, die bei 37° C. flüssig sind, werden vom Pancreassafte sehr leicht emulgirt. Zwei Theile Oel mit 1 Thl. des Secrets geschüttelt, geben eine vollständige Emulsion, die noch nach Tagen keine durchsichtigen Fetttropfen absetzt. Dabei wird das Fett noch feiner zertheilt als z. B. in der Milch, so dass man unter dem Mikroskope zwischen den noch kenntlichen glänzenden Fetttröpfchen, staubförmig kleine Fettkügelchen vertheilt findet, gerade so wie in fettreichem Chylus. Diese von *Bernard* sehr urgirte Eigenschaft besitzt auch, wie schon *Eberle* wusste und als bedeutungsvoll erkannte, das Infus, das der blassen Drüse weniger, als das einer geladenen. Pancreassaft aus permanenten Fisteln und überhaupt jeder dünnflüssige Saft besitzen diese Eigenthümlichkeit auch, aber in geringerem Grade. Demnach wird es sehr wahrscheinlich, dass diese viel gerühmte Function nur die des gallertig gelösten Eiweisskörpers ist. Dem Alkali ist sie nicht zuzuschreiben, da auch schwach angesäuerter Saft die Fähigkeit besitzt. Physiologisch von weit grösserer Bedeutung muss die zweite merkwürdige Veränderung erscheinen, welche jeder Pancreassaft, gleich-

viel ob aus geladenen oder ungeladenen Drüsen stammend, und jedes Infus, das ohne Magnesia bereitet ist, besitzt, nämlich die Zersetzung der neutralen Fette in freie Fettsäuren und in Glycerin.

Die Fette der Nahrung bestehen vorzugsweise aus den zusammengesetzten Glyceryläthern der Stearinsäure, der Palmitinsäure und der Oelsäure. Auch Glyceryläther der Capronsäure und der Buttersäure finden sich unter den thierischen Fetten, in der Milch und in der Nahrung der Fleischfresser, während die Pflanzenfresser fast alle im Pflanzenreiche natürlich vorkommenden Fette, welche beinahe die ganze Reihe der Fettsäuren liefern, verzehren. Für die Wirkungen des Pancreassaftes kommen vornehmlich folgende Triglyceride in Betracht.

Trioleïn	Tristearin	Tripalmitin	Tributyrin
$\left.\begin{matrix}(C_{36}H_{33}O_2)3\\ C_6H_5\end{matrix}\right\}O_6$	$\left.\begin{matrix}(C_{36}H_{35}O_2)3\\ C_6H_5\end{matrix}\right\}O_6$	$\left.\begin{matrix}(C_{32}H_{31}O_2)3\\ C_6H_5\end{matrix}\right\}O_6$	$\left.\begin{matrix}(C_8H_7O_2)3\\ C_6H_5\end{matrix}\right\}O_6$.

Trioleïn und Tributyrin sind bei gewöhnlicher Temperatur flüssig, das Tripalmitin bei 36°C., Tristearin im günstigsten Falle bei 53° C., jedoch kann das Letztere in Gemischen mit Oleïn, namentlich bei Körpertemperatur, auch flüssig sein. Alle diese Fette sind vollkommen neutral, in Wasser unlöslich, wenig löslich in kaltem Alkohol, leichter in heissem, am leichtesten in Aether. Sie enthalten nicht etwa Fettsäuren und Glycerin, sondern diese sind nur ihre Generatoren, wie z. B. Essigsäure und Alkohol die Generatoren des Essigäthers sind. Durch den sog. Verseifungsprocess zerfallen sie in die Generatoren, was durch überhitzten Wasserdampf, durch Schwefelsäure, durch Aetzkalk und freie Alkalien geschehen kann. Im letzteren Falle bilden sich Seifen, Verbindungen der Fettsäuren mit Alkalien, die in Wasser löslich sind. Unter Einwirkung des atmosphärischen Sauerstoffs zerfallen die Fette ebenfalls. Wenn auch der Process des Ranzigwerdens der Fette nicht ganz aufgeklärt ist, so weiss man doch, dass neben der Bildung flüchtiger Fettsäuren durch Oxydation auch Verseifung, d. i. Entstehung freier Fettsäure und des Glycerins, stattfindet. Aehnliche Zersetzungen entstehen auch unter Einwirkung mancher in den Pflanzen enthaltener Fermente, z. B. durch den Pflanzenschleim im Palmöle. Das Palmöl, welches zum grössten Theile aus Tripalmitin besteht, enthält zugleich noch Theile der Palme suspendirt, unter deren Einflusse es in der Wärme der Tropen theilweise zersetzt wird in freie Palmitinsäure und Glycerin, das in süss schmeckenden Tropfen aus dem bei uns erstarrenden Oele ausgepresst wird. Die nämliche Zersetzung ist es nun, welche der Pancreassaft in neutralen Fetten hervorbringt: er erzeugt aus den zusammengesetzten Glyceryläthern freie Fettsäure unter Regeneration des Glycerylalkohols.

Das Glycerin $C_6H_8O_6$ ist ein Alkohol, der sich von den einatomigen Alkoholen, wie dem Methyl- und Aethylalkohol z. B., und von dem zweiatomigen Aethylenalkohol, dem sog. Glycol, unterscheidet durch seine Drei-

atomigkeit, d. h. dadurch, dass er drei Atome durch Säureradicale vertretbaren Wasserstoffes, enthält. Seine rationelle Formel ist demnach $\left.\begin{matrix}C_6H_5\\H_3\end{matrix}\right\}O_6$. Aus diesem Alkohol können unter Einwirkung sämmtlicher homologer Säuren der Fettsäurereihe bei Temperaturen von etwa 200° C. in zugeschmolzenen Gefässen die künstlichen Fette dargestellt, und zwar entsprechend den drei vertretbaren H Atomen unter Aufnahme von 1, 2 und 3 Aeq. Säure mit Abspaltung von 2, 4 und 6 At. Wasser. So entsteht z. B. ein künstliches Monobutyrin aus:

1 Aeq. Buttersäure Glycerin Monobutyrin

$$\overset{(C_8H_8O_4)}{\left.\begin{matrix}C_8H_7O_2\\H\end{matrix}\right\}O_2} + \left.\begin{matrix}C_6H_5\\H_3\end{matrix}\right\}O_6 = \left.\begin{matrix}C_6H_5\\H_2\,.\,(C_8H_7O_2)\end{matrix}\right\}O_6 + \left.\begin{matrix}H\\H\end{matrix}\right\}O_2$$

als ein öliger Körper. — Aus:

2 Aeq. Buttersäure Glycerin Dibutyrin

$$\overset{2(C_8H_8O_4)}{\left.\begin{matrix}(C_8H_7O_2)2\\H_2\end{matrix}\right\}O_4} + \left.\begin{matrix}C_6H_5\\H_3\end{matrix}\right\}O_6 = \left.\begin{matrix}C_6H_5\\H\,.\,(C_8H_7O_2)2\end{matrix}\right\}O_6 + \left.\begin{matrix}H_2\\H_2\end{matrix}\right\}O_4$$

und aus:

3 Aeq. Buttersäure Glycerin Tributyrin

$$\overset{3(C_8H_8O_4)}{\left.\begin{matrix}(C_8H_7O_2)3\\H_3\end{matrix}\right\}O_6} + \left.\begin{matrix}C_6H_5\\H_3\end{matrix}\right\} = \left.\begin{matrix}C_6H_5\\(C_8H_7O_2)3\end{matrix}\right\}O_6 + \left.\begin{matrix}H_3\\H_3\end{matrix}\right\}O_6.$$

Die Butter der Milch scheint Tributyrin, kein Mono- und Dibutyrin zu enthalten. Ueberhaupt scheinen in allen natürlichen Fetten stets sämmtliche drei vertretbaren H Atome durch drei Atome des Radicals der Fettsäuren ersetzt zu sein. Das Stearin des Hammeltalgs ist z. B.

Tristearin, das Oleïn des flüssigen Fettes Trioleïn

$$\left.\begin{matrix}(C_{36}H_{35}O_2)3\\C_6H_5\end{matrix}\right\}O_6 \qquad \left.\begin{matrix}(C_{36}H_{33}O_2)3\\C_6H_5\end{matrix}\right\}O_6.$$

Beide sind von *Berthelot* künstlich dargestellt, wie die Butyrine, und bei Ueberschüssen von Glycerin wurden die Mono- und Di-Stearine und Oleïne, ebenfalls als neutrale Körper, erhalten.

Beim Erhitzen mit Natronlauge wird das Stearin verseift unter Bildung von harter Stearinseife und von Glycerin.

Stearin Stearinseife Glycerin

$$\left.\begin{matrix}(C_{36}H_{35}O_2)3\\C_6H_5\end{matrix}\right\}O_6 + \left.\begin{matrix}Na_3\\H_3\end{matrix}\right\}O_6 = \left.\begin{matrix}(C_{36}H_{35}O_2)3\\Na_3\end{matrix}\right\}O_6 + \left.\begin{matrix}C_6H_5\\H_3\end{matrix}\right\}O_6.$$

Wenn man frisches, stark alkalisches Secret des Pancreas, wie es aus temporären Fisteln fliesst, mit reinen neutralen Fetten (in alkoholischer Lösung mit blauer Lakmustinctur geprüft), z. B. Olivenöl, Schweineschmalz, reiner Butter etc. auf 35° C. erwärmt, so nimmt die anfangs stark alkalische Reaction

der Emulsion von Minute zu Minute ab, schlägt in die saure um und das Gemisch wird endlich stark sauer. Die gleiche Eigenschaft besitzt eine wässrige Lösung der Fällung des Saftes oder des Drüseninfuses mit Alkohol, und auch jedes Stückchen der Drüse selbst. Im Grossen sieht man die Reaction leicht, wenn man frisch zerschnittene Pancreasstückchen mit blauer Lakmustinctur übergiesst, ein Fett zusetzt und unter Schütteln auf 35° C. erwärmt, worauf sich die Mischung bald roth färbt. Da kein anderes Drüsengewebe nach *Bernard* das Fett zersetzt, so kann dieses Verhalten in zweifelhaften Fällen dienen, um an den winzigsten, mikroskopischen Präparaten die Analogie mit dem Pancreas nachzuweisen. Diese auf der physiologischen Function des Pancreas beruhende Reaction, wird in folgender Weise ausgeführt:

Um das Eindringen des Fettes in das Drüsenstückchen zu erleichtern, wird dasselbe zuvor mit 90 pCt. Alkohol vom meisten Wasser befreit, dann der Alkohol wieder fast abgedunstet, eine neutrale ätherische Lösung von Tributyrin aufgetropft, der Aether auch verdunsten gelassen und nun mit dunkelblauer Lakmustinctur das Präparat so befeuchtet, dass es in der Dicke von 0,5 Mm. deutlich blau erscheint. Besonders beim Erwärmen bis 35° C. färbt sich zunächst eine Zone um die Drüsenstückchen herum deutlich roth, später der ganze Tropfen. Der Versuch muss unter einem Deckglase vorgenommen werden, weil sich, nach *Bernard's* später von *Heidenhain* constatirter Beobachtung, die geröthete Lakmustinctur an der Luft wieder bläut.

Durch Kochen verliert der Pancreassaft die Fähigkeit Fette zu zersetzen. Wenn hieraus schon hervorgeht, dass das Alkali des Saftes unbetheiligt daran ist, so wird diess noch bestätigt durch die Möglichkeit auch mit neutralisirtem und angesäuertem Safte die Zerlegung hervorzubringen. *Berthelot* zeigte, dass frisches Pancreassecret auch das künstlich, von ihm dargestellte Monobutyrin zerlege, und zwar unter Bildung von freiem Glycerin, freier Buttersäure und von etwas Butterseife. Er behandelte etwa 1 Grm. Monobutyrin mit 20 Grm. des Secrets bei 37° C. 24 Stunden lang, und fand, dass die milchige Flüssigkeit starken Geruch nach Buttersäure entwickelte. Mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und wiederholt mit Aether geschüttelt, konnte die freie Buttersäure nebst dem noch unzersetzten Butyrin getrennt werden, während die untere wässrige Flüssigkeit das Glycerin enthielt. Der Rückstand der ätherischen Lösung genau mit Barytwasser neutralisirt, lieferte sämmtliche freie Buttersäure als Barytsalz, während durch neue Extraction mit Aether einige Centigramme unzerlegten Butyrins aufgenommen und isolirt wurden. In der wässrigen Lösung konnte nach dem Abdampfen Glycerin nachgewiesen werden durch Bindung an Bleioxyd und Aufnehmen mit absolutem Alkohol, der nach der Behandlung mit Schwefelwasserstoff einen süssschmeckenden, nicht trocknenden, in Aether unlöslichen Syrup hinterliess. Was in Alkohol nach der Behandlung mit Bleioxyd unlöslich war,

löste sich zum Theil in Wasser: es enthielt buttersaure Salze. Aus dem letzteren Umstande geht hervor, dass sich bei Brutwärme aus neutralem Fette und alkalischem Pancreassafte wahre Seife bildet, dass also ein Theil des Fettes in einen in Wasser löslichen Körper umgewandelt wird. Entweder muss man hier annehmen, dass das Pancreassecret freies Alkali enthält, oder dass die Zersetzung der kohlensauren Alkalien des Secretes durch Fettsäuren schon bei niederer Temperatur möglich wird. Buttersäure zersetzt zwar schon in der Kälte die Carbonate, nicht aber die höheren Fettsäuren, wie Palmitin und Stearinsäure, deren Glyceride mit Pancreassaft ebenfalls kleine Mengen von Seife geben.

Stark zersetzter, fauliger Pancreassaft besitzt das Vermögen Fette zu zersetzen nur im geringen Grade. Durch Zusatz von Fett zum frischen Safte wird die faulige Zersetzung bedeutend verzögert, weil die Reaction sauer wird. Auf der Fettzersetzung beruht zugleich die saure Reaction zum Theil, die ein fetthaltiges, aus sehr fein zerriebenem Pancreas bereitetes Infus bald annimmt.

Der Pancreassaft im Darme. Wir wenden uns nun der Frage zu, ob die drei in die Augen springenden anscheinend höchst wichtigen Functionen des Pancreassaftes auch physiologische sind, ob sie auch im Darme des lebenden Thieres zur Geltung kommen? Zu dem Ende müssen wir überlegen, mit welchen anderen Flüssigkeiten der Saft im Darme zusammentreffen kann, und ob diese irgend eine seiner Wirkungen beeinträchtigen können. In das Duodenum und in den Dünndarm können gelangen: der Speichel, saurer Magensaft, saure Eiweisslösungen, saure Peptonlösungen, die Galle, das Secret der *Brunner*'schen Drüsen, der Darmsaft der *Lieberkühn*'schen Drüsen —, ferner unverdaute Eiweisskörper, unveränderte Fette, Stärke, Dextrin und Zucker. Man kann drei Wege betreten, zur Entscheidung der Frage von der physiologischen Function des Pancreas: 1) man probirt, ob irgend eine der genannten Beimischungen dieselbe hindern kann, 2) man untersucht, ob sich die aus der Function des Saftes resultirenden Substanzen im Darme vorfinden, 3) man entfernt den Saft durch Fisteln oder durch Degeneration der Drüse, aus dem Darm, und prüft, ob noch die nämlichen Verdauungsresultate erzielt werden können, wie vorher.

Die Zuckerbildung im Darme kann nicht beeinträchtigt werden durch den Speichel, die Galle und den Darmsaft. Die Gemische von Speichel und Pancreassaft wirken a fortiori auf die Stärke, Galle und Pancreassaft wirken zusammen ebenfalls, wie der einfachste Versuch lehrt, und jede Spur Pancreassaft (kenntlich an der rosenrothen Färbung mit Cl) im untern Abschnitte des Dünndarms wandelt sofort Stärke in Zucker um. Bedenklich könnte für diese Function nur der Zutritt des sauren Mageninhaltes erscheinen, allein der Pancreassaft verlangt seines Fermentreichthums wegen erstens viel stär-

keres Ansäuern ohne sein Saccharificationsvermögen einzubüssen, als der Speichel, und zweitens trägt er selbst, mit der Galle erheblich zur Neutralisation oder Abstumpfung der Magensäure bei. Dem allen entsprechend hat man auch im Darme von Thieren, deren Speichel nach aussen geleitet wurde, Zucker gefunden nach dem Genusse von Stärke, und ferner sehr erhebliche Zuckerbildung in abgebundenen Darmschlingen die Pancreassaft enthielten. Der Darmsaft, das sei hier gleich erwähnt, bildet aus Stärke keinen Zucker. Von dem Einflusse der *Brunner*'schen Drüsen ist wenig bekannt, man weiss nur, dass dieselben ein alkalisches, schleimiges Infus geben, von ganz anderen Eigenschaften als das Pancreasinfus; folglich ist von dieser Seite her keine Gefahr für die Functionen des Pancreas zu vermuthen.

Die Verdauung der Eiweisskörper durch den Pancreassaft im Darme. So viel sich von vorneherein absehen lässt, kann auch diese Function im Darme kaum gestört werden; der saure Magensaft kann vermuthlich nur die Reaction des Saftes ändern und von dieser wissen wir, dass sie variirt werden kann innerhalb der physiologisch möglichen Grenzen, ohne dass der Pancreassaft aufhörte, Eiweiss zu verdauen. Nach *Meissner* müsste sogar in dem Zusammenwirken der Magensaftsäure mit unserem Secrete ein mächtiges Förderungsmittel liegen für seine Wirksamkeit. Dass der Magensaft das Pancreasferment verdaue und umwandele ist nicht zu befürchten, da die Verdauungsfermente nicht selbstverdaulich und überhaupt schwer zerstörbar zu sein scheinen. Ueberdiess wird das Pepsin, auch wo saure Reaction ist, sogleich durch die Galle unwirksam gemacht. Die Galle bildet ebenfalls kein Hinderungsmittel der Pancreasverdauung, denn *Bernard* sah gerade von Gemischen derselben mit Pancreassaft zuerst Eiweisskörper aufgelöst werden und besonders solche, die vorher beginnende Veränderungen in Magensaft erlitten hatten. Was vom Magensafte auf der einen Seite gilt, gilt folglich auch auf der andern Seite von den alkalischen Flüssigkeiten von der Galle, und vermuthlich auch vom Darmsafte, dessen Wirkung schwerlich eine hemmende sein kann. Von erheblicher Bedeutung muss nun aber gerade die Pancreasverdauung in dem Gemische des Duodenalinhaltes sein, worin, bei überschüssiger Säure aus dem Magen, eben der Pancreassaft berufen scheint, die durch die Galle gefällten Eiweisse und Peptone nur vermittelst der Neutralisation, die er hervorbringt, wieder aufzulösen. Hierauf kann dann die eigentliche Verdauung dieses Niederschlages durch den Saft selbst beginnen. Bestätigt es sich, dass die Endproducte der Pancreasverdauung identisch sind mit den eigentlichen Peptonen, so verändert das Secret nicht die von der Galle gefällten Peptone, sondern bringt sie nur wieder in Lösung, dann aber kann der Saft seine Thätigkeit allein entfalten auf das mit gefällte Acidalbumin oder Syntonin und, wenn man will, auf das Parapepton.

Wie vollständig die Verdauung im Dünndarme ist, lehrten Versuche an unterbundenen Darmschlingen, welche vom Pylorus bis etwa auf die Mitte des

Jejunums reichen. Mag man nun den halbverdauten Inhalt eines Hundemagens einfüllen, oder Fleisch, Eiweiss, Fibrin und Stärke, immer findet man die Masse nach etwa 10stündigem Verweilen in der Bauchhöhle so gut wie vollständig gelöst, und statt ihrer eine alkalische, von Galle gefärbte Flüssigkeit. Man wird nicht irre gehen, wenn man die Ursache dieser Verdauung im Pancreassafte sucht, da der etwa zufliessende Darmsaft, wie unten gezeigt werden wird, seiner Menge und Wirkung nach, daneben kaum in Betracht kommt.

Corvisart und *Meissner* haben Versuche angestellt, den Pancreassaft in Darmschlingen, unter Ausschluss der Galle, also nur unter Mitwirkung des Secrets der *Lieberkühn*'schen Drüsen, eingeführtes Eiweiss verdauen zu lassen. Das Verfahren besteht einfach in Unterbindung des vorher durch einen Strom warmen Wassers gereinigten Darmstückes, oberhalb und unterhalb des grösseren Ausführungsganges des Pancreas, wobei natürlich der obere Gang mit dem Duct. choledochus ausgeschlossen bleibt. *Meissner* brachte in die Schlinge 34 Grms. hart gesottenes Eierweiss, in den Magen 20 Grms., begann den Versuch nach 15stündigem Fasten, und öffnete die Bauchhöhle wieder nach 15 Stunden. Zu dieser Zeit fanden sich im abgebundenen Duodenum 150 Grm. neutraler, nicht faulig riechender Flüssigkeit und ein Rest von 4 Grms. ungelösten Eiweisses. Es waren also 30 Grms. gekochtes Eiweiss verdaut.

So sehr diese Versuche für die energische, vielleicht, überwiegende Mitwirkung des Pancreassaftes bei der Darmverdauung sprechen, so können doch Fälle vorkommen, in denen entweder kein Saft in die unterbundenen Schlingen ergossen wird, und in denen deshalb keine Verdauung stattfindet, oder es ereignet sich, dass wohl Flüssigkeit vorgefunden wird und doch keine irgend erhebliche Verdauung der eingeführten Eiweisskörper zu erkennen ist. In Erwägung der sehr verschiedenen Beschaffenheit der Drüse und ihres Secretes je nach den Verdauungsperioden des Magens wird das etwaige Fehlschlagen der Versuche ganz begreiflich; eine nothwendige Vorbedingung ihres Gelingens liegt in der Füllung des Magens mit Speisen, ein Umstand den auch *Corvisart* stets beachtete. Die Ladung der secretorischen Elemente der Drüse mit verdauendem Ferment ist es, die hierdurch erzielt wird. Wir müssen diesen Umstand, der für die Magenschleimhaut und andere Verdauungsdrüsen bisher nicht mit Sicherheit hat festgestellt werden können, beim Pancreas durchaus anerkennen: wie es in Bezug auf die Eiweissverdauung ein wirksames und ein unwirksames Secret dieser Drüse giebt, so giebt es auch ganze Pancreas, die kaum eine Spur des Fermentes enthalten, wie es die oben erwähnten Versuche mit den Infusen zweifellos dargethan haben.

M. Schiff, der den Begriff der Ladung des Pancreas zuerst aufstellte, ist der Meinung, dass dieselbe gewöhnlich durch Resorption von Peptonen aus dem Magen zu Stande komme, was zur Genüge erklären würde, warum das

Phänomen während und am Ende der Magenverdauung auftritt. Von der Dünndarmschleimhaut, durch die Venen direct, und durch subcutane Injection eingeführt, sollen die Peptone das Pancreas nicht laden können, jedoch sollen sie es in diesem Falle thun, wenn eine andere an sich nicht ladende Substanz, wie Zucker, Gummi auch Chlorkalium vom Magen aus resorbirt wird, d. h. wenn die Magengefässe gleichsam zum Resorptionsgeschäfte gezwungen werden. Mehr noch als die Peptone soll nach *Schiff* das Dextrin das Pancreas laden können, und zwar wiederum nur, wenn es vom Magen aus resorbirt wird, oder wenn bei anderweitiger Einführung des Dextrins in die Säftemasse, der Magen zugleich nicht ladende Stoffe resorbirt. Augenscheinlich liegt hier ein noch dunkles Gebiet der Forschung offen, das um so fruchtbringender scheint, als an dem Pancreas vielleicht zum ersten Male die Einflüsse der Ernährung unter Mitwirkung noch anderer bisher in ihrer Function gänzlich unbekannter Organe (der Milz z. B. *Schiff*) und des Nervensystems auf die chemischen Processe in einer Drüse untersucht werden können.

Einwirkung des Pancreassaftes auf die Fette im Darme. Wie schon erwähnt, kann die Säure, welche dem Pancreassafte aus dem Magen vielleicht selbst im Ueberschusse zufliesst, seine Wirkung auf die Fette nicht hindern. Ebensowenig vermag diess die Galle, die vielmehr mit dem Pancreassafte gemeinsam zu einem wichtigen Geschäfte berufen zu sein scheint. Kein Gemisch aus thierischen Flüssigkeiten kann geeigneter erscheinen aus Fetten lösliche Körper zu bilden, als dieses. Denn da der Pancreassaft die Fette erst emulgirt, dann spaltet in Glycerin und freie Fettsäuren, und da die Letzteren wiederum die Galle zersetzen durch Ausscheidung der Gallensäuren unter Bildung von Seife mit den Alkalien der gallensauren Salze, so ist in diesem Gemische ein Mittel gegeben, um aus neutralen Fetten schliesslich Glycerin und Seife zu bilden. Und selbst beim Ueberschusse an Fett gesellt sich immer noch die entstandene Seife zum Pancreassafte als ein wichtiges Mittel zur Emulgirung hinzu.

Es sind zahllose Versuche angestellt worden, um die Bedeutung der *Bernard*'schen Entdeckungen über die Wirkung des Pancreassaftes auf die Fette, für die physiologische Fettverdauung zu prüfen. Man ging dabei von der Anschauung aus, dass die Emulgirung der Fette die Hauptsache sei, weil man aus dem Gehalte des Darmepithels, des Zottengewebes und der Chylusgefässe an fein vertheiltem neutralem Fette glaubte schliessen zu müssen, das Fett gelange als solches zur Resorption. Die Mitwirkung der Galle, deren Ausschluss ja sicher diese Fettresorption herabsetzt, dachte man sich dabei insofern wesentlich, als sie die Membranen, welche das emulgirte Fett durchwandre, für den Durchgang vorbereite. Fettresorption dieser Art kann existiren, ohne dass eine zweite darum ausgeschlossen ist, d. i. der Uebergang als Seife, der um so wahrscheinlicher werden muss, als

wir im Chylus, im Pfortaderblute und im Blute überhaupt stets Seifen finden. Wollte man annehmen, diese Seifen stammten im Chylus und im Pfortaderblute aus der Lymphe, im Blute überhaupt aus den Geweben, so müsste man diese wieder für den Verseifungsprocess verantwortlich machen, welcher Vorstellung gegenüber gewiss das Suchen der Seifenquelle im Pancreassafte, und in dem Gemische desselben mit Galle, wo sie schon nachgewiesen ist, vorzuziehen sein wird. Zudem ist kein Blut so reich an Seifen, als gerade das Pfortaderblut. Nehmen wir an, dass die Fettresorption zu Stande komme ausschliesslich durch den Uebergang emulgirten unzersetzten Fettes, so sind fast alle andern Secrete und Flüssigkeiten des Darmcanals, mit Ausschluss des Magensaftes, der sich in dieser Beziehung unter allen Verdauungssäften allein etwa so verhält, wie reines Wasser, in Rechnung zu ziehen. Alle schleimhaltigen Secrete, der Speichel, der Magenschleim, die Galle, der Darmschleim, alle Eiweiss und Stärke, Dextrin und Zucker haltigen Flüssigkeiten, vermögen, wie der einfachste Versuch lehrt, wenn auch nicht in solcher Menge und so dauernd, wie der Pancreassaft, Fett zu emulgiren und in Suspension zu erhalten. Es ist also nicht einzusehen, weshalb das Fehlen des pancreatischen Saftes diese Art des Fettüberganges in die Chylusgefässe unmöglich machen solle; selbst wenn kein einziger Verdauungssaft im Darmrohre vorhanden wäre, müsste eine Nahrung, die nur Eiweiss, Stärke, Dextrin oder Zucker in Lösung enthält, bei den Bewegungen des Darms schon hinreichen, das flüssige Fett zu emulgiren und weisse Chylusgefässe zu erzeugen, im Falle nur die Poren der Darmwände mit geeigneter Flüssigkeit z. B. mit Galle benetzt sind. Man darf hierbei nicht ausser Acht lassen, dass die Resorption emulgirten Fettes sehr rasch vor sich geht in unterbundenen Darmschlingen, und dass deshalb gar keine Flüssigkeiten nöthig sind, welche die feinen Fettkügelchen sehr lange in Suspension erhalten. Da bisher in der Beurtheilung der Rolle des Pancreas bei der Fettverdauung immer nur das weisse Aussehen des Chylus, oder das in Aether lösliche Fett desselben, der Gehalt der Faeces an Fett dagegen nur gelegentlich berücksichtigt worden sind, so ist das Resultat sehr begreiflich. Zuerst fand *Bernard*, dass Unterbindung der Gänge des Pancreas oder Zerstörung der Drüse durch Injection von Oel in die Gänge, fetthaltige Stühle, bei fettreicher Nahrung erzeugt, und dass die Chylusgefässe mit einer durchsichtigen, nicht weissen Flüssigkeit gefüllt sind. Diese Versuche sind von sehr Vielen wiederholt worden, und es hat sich aus Allem für und gegen Vorgebrachten ergeben, dass ohne den Pancreassaft auch weisse Chylusgefässe nach Fettfütterung entstehen können, dass aber in vielen Fällen, vielleicht in der Mehrzahl derselben, die weisse Farbe weniger ausgeprägt ist, oder auch ganz fehlt, während bei erhaltenem Zuflusse des Pancreassaftes, bekanntlich Nichts constanter geschieht, als die Füllung der Gefässe mit weissem Chylus. Quantitative Bestimmungen des Fettgehaltes der Faeces, nach der Operation,

mit vorhergehender Bestimmung des Maximums der Fettresorption sind bis heute noch nicht ausgeführt. *Colin* und *Lassaigne* begnügten sich nicht mit der blossen Beurtheilung des Fettgehaltes des Chylus nach dem Augenscheine, sondern bestimmten darin den Fettgehalt vor dem Anlegen von Pancreasfisteln und 11 Tage nachher. Diese bei der Kuh angestellten Versuche, welche wohl am besten die Frage erledigt hätten, und bei denen kein Unterschied, sondern sogar ein Mehrgehalt an Fett im Chylus nach der Operation gefunden wurde, leiden nur an zwei capitalen Fehlern: 1) Wurde kein Fett direct mit dem Futter gegeben, sondern nur das in Luzernegrummet in Pflanzenzellen, meist schon emulgirt enthaltene, und 2) wurden 40—50 Litres Chylus aus dem Ductus thoracicus gesammelt, in dessen festem Rückstande *Wurtz* allerdings 11 pCt. Fett fand. Kein Mensch wird glauben, dass die 50 Litres gesammelter Flüssigkeit Chylus gewesen seien, ja es kann zweifelhaft sein, ob so enorme Abzapfungen aus dem Ductus thoracicus nur normale Lymphe lieferten.

Ohne die Bedeutung anderer Verdauungssäfte und der Nahrungsbestandtheile selbst, wie vorhin hervorgehoben wurde, für die Fettemulgirung, vernachlässigen zu wollen, scheint uns doch, dass der Pancreassaft sich seiner Eigenthümlichkeit zufolge, die er doch im Darm, wenn er sie dort selbst verlieren sollte, nicht plötzlich einbüssen kann, sehr wesentlich an dem Emulgirgeschäft betheiligt sei. *Bernard* hat zur Demonstration hierfür einen hübschen Versuch angegeben. Bei den Kaninchen mündet das stark verzweigte Pancreas häufig nur mit einem Ausführungsgange erst 30—40 Ctm. unterhalb des Pylorus in das Duodenum ein, und nur selten findet sich ein zweiter Ausführungsgang, der in den Ductus choledochus überzugehen pflegt. Bei diesen Thieren sieht man oft nach der Fütterung mit Oel das ganze Duodenum nur mit nicht emulgirtem Fett erfüllt, und die Emulsion erst dicht unterhalb des Pancreasganges beginnen. Zugleich erscheinen an dieser Stelle die ersten weissen Chylusgefässe, während die zwischen dem Gange und dem Pylorus abgehenden nur durchsichtigen Chylus enthalten. Ich habe diesen Versuch oft angestellt, besonders nach dem Verfahren von *Donders*, indem ich 8 Stunden hintereinander alle 2 Stunden die Kaninchen Olivenöl lecken liess oder es ihnen mit der Schlundsonde einspritzte. Gewöhnlich ist das Resultat, so wie es *Bernard* schildert, es kommen aber auch zuweilen 4—5 Ctm. oberhalb des Ausführungsganges einzelne weisse Chylusgefässe vor, so dass das Resultat kein völlig schlagendes ist. Die Differenzen können offenbar abhängen 1) von der Magenbewegung bei gleichzeitigem Vorhandensein von eiweiss- oder zuckerreichen emulgirenden Flüssigkeiten: dann kann schon schwach emulgirtes Fett durch den Pylorus kommen, 2) von dem Zuflusse der Galle, die ja ebenfalls etwas emulgirt, und 3) von den Bewegungen des Duodenums. Offenbar wird das Fett mit dem Pancreassafte ohne Bewegung keine Emulsion bilden, und hieraus erklärt es sich ganz gut, wes-

halb *Bernard* selbst einmal die Emulsion erst 14 Ctm. unterhalb des Ausführungsganges und dort auch erst weisse Chylusgefässe antraf. Die Bewegung der Darmmusculatur kann aber auch gerade so leicht Flüssigkeiten einige Centimeter weiter nach dem Pylorus zurücktreiben, ohne dass man Antiperistaltik anzunehmen braucht.

Wie man sieht, ergehen alle diese Versuche, was vorauszusehen war, dass Thiere mit Pancreasfisteln oder mit unterbundenen Drüsengängen, noch etwas Fett resorbiren können, so dass noch weisse Chylusgefässe vorkommen. In dieser Hinsicht ist besonders die Erfahrung von *Kölliker* beachtenswerth, dass wenigstens bei jungen, noch säugenden Thieren auch weisse Chylusgefässe am Magen, wohin Pancreassaft wohl nie dringen kann, vorkommen.

Die ganze Frage trat in ein anderes Stadium, als *Bernard* darauf aufmerksam machte, dass die meisten Thiere mehrere Ausführungsgänge des Pancreas besitzen, und dass dieser Umstand in vielen Versuchen unbeachtet geblieben war. Es wurde deshalb ein anderes Verfahren, den pancreatischen Saft auszuschliessen, eingeschlagen, nämlich die Exstirpation des Pancreas, oder die Verödung desselben nach dem Verfahren von *Bernard*, indem man Fett in die Drüsengänge injicirte. Aber auch diese Methoden haben die Frage nach der Resorption unveränderter, neutraler Fette nicht endgültig entscheiden können, einmal, weil die vollständige Exstirpation, wenigstens bei Hunden, wegen des starken, tief in die Bauchhöhle hinabsteigenden Theiles des Pancreas unausführbar ist, und andrerseits, weil die vollständige Verödung der Drüse auch durch Oelinjectionen nur schwer erreichbar ist. Aus diesem Grunde beweisen die Mästungsversuche von *Bérard* und *Colin*, welche bei so operirten Thieren (Hunden und Schweinen) angestellt wurden, und in denen sowohl Fettansatz als weisse Chylusgefässe bei der Section demonstrirt wurden, nicht allzuviel gegen den Werth der von *Bernard* hervorgehobenen Function des Pancreas. Endlich beruft sich *Bernard* selbst noch darauf, dass selbst bei völlig gelungener Ausschliessung des Pancreas noch weisse Chylusgefässe entstehen könnten, weil in der Wand des Duodenums, nahe den Einmündungsstellen der grossen Pancreasgänge noch kleine Drüschen vorkommen, die seinen Versuchen zufolge Fett zersetzten, folglich kleine Nebenpancreas seien, deren Ausschluss unmöglich sein würde. Ich sehe hierin, wie *Donders*, bei der Geringfügigkeit dieser fast mikroskopischen und der Zahl nach auch nur geringen Drüschen, dass *Bernard* selbst schliesslich den Pancreassaft nicht als unumgänglich nöthig erachtet für den Uebertritt emulgirten Fettes in die Chyluswege. Man kann zugeben, dass das Pancreassecret ein wichtiges Mittel sei für die Fettemulsion, und dass dieses Mittel auch im Darme des lebenden Thieres denselben Dienst leiste, aber man wird annehmen müssen, dass immer noch andere Umstände zu demselben Endresultate führen können, das andere Secrete und andere Flüssigkeitsge-

mische im Darme ebenfalls die Emulgirung des Fettes bewerkstelligen können.

Alle an der Entscheidung der Frage von der Resorption emulgirten Fettes Betheiligten geben durch den Gang ihrer soeben dargelegten Experimentation stillschweigend zu, dass das Fett, nur im Zustande feiner Vertheilung, ohne chemische Veränderung, durch die Oberfläche des Darms hindurchdringen, und von den Epithelzellen bis in das Lumen des centralen Chylusraumes der Zellen vordringen könne. Man hat diess daraus geschlossen, dass Stücke des Darmes von Thieren, die während der Fettverdauung getödtet waren, in allen genannten Theilen, ja auch im Gewebe zwischen den Zotten und in den *Peyer*'schen geschlossenen Follikeln, deutlich das feinvertheilte Fett erkennen lassen. Nach der Annahme von *Brücke*, dass die Darmepithelzellen nach dem Darmlumen hin offen seien, würde dieser directe Uebergang des Fettes auch auf keine Schwierigkeiten stossen, besonders wenn man erwägt, wie sich nach den neueren Erfahrungen von *E. Häckel*, *v. Recklinghausen* und *M. Schultze* membranloses Zellenprotoplasma sehr leicht mit kleinen festen Theilchen, Fettkügelchen der Milch, Indigo und Zinnoberstückchen beladen kann. Ich halte die *Brücke*'sche Annahme der offenen Darmepithelien auch heute noch nicht für widerlegt, obgleich durch *Henle*, *Funke*, *Brettauer* und *Steinach* am Darmende des Epithels noch eine besondere Schicht stäbchenförmiger Körper nachgewiesen ist. Dieser sogenannte gestreifte Saum der Zellen reicht, wie schon *Funke* hervorgehoben, nicht über die ganze Basis des Epithelialkegels, sondern bildet nur einen Kranz, in dessen etwas tieferem Centrum das Protoplasma der Zelle frei zu Tage liegt. Untersuchungen frischen Darmepithels vom Proteus, bei dem dasselbe aus sehr grossen Zellen besteht, können über dieses Verhalten keinen Zweifel aufkommen lassen, denn hier sieht man in der Aufsicht, dass jeder äussere Zellcontour achteckig ist, und dass auf diesen nach dem Centrum zu ein kreisförmiger folgt. Was zwischen beiden Contouren liegt, ist auch in der Aufsicht gestreift, und zwar radial: die Säume oder Kränze bestehen also aus radial gestellten Plättchen, nicht aus Stäbchen. Somit bliebe donn die Frage nach dem Uebergange unveränderten, nur emulgirten Fettes auf dem alten, seit *Brücke* durch die Histologie unveränderten Puncte.

Man darf nun mit Recht fragen, wie es denn aber komme, dass die Darmepithelien und die Chylusgefässe von fein vertheilten Körpern nur Fett aufnehmen, niemals feste Partikelchen, Kohle, Farbstoffe u. dgl., denn so viel auch zu diesem Zwecke experimentirt worden, so hat sich doch als schliessliches Resultat ergeben, dass nur in ganz seltenen, in ihrer Deutung noch höchst anfechtbaren Fällen, Etwas anderes als Fett in jene Gebilde übertritt. *Funke* hat sogar gezeigt, dass Fette und Wachs, die bei der Temperatur des Thierkörpers nicht flüssig werden, selbst nach vorheriger staubförmig feiner Vertheilung, als Emulsion nicht übergehen. Diese Resultate

sind überraschend, weil man glauben sollte, ein flüssiger Körper dürfe sich in so feiner Vertheilung nicht anders verhalten als ein fester, allein es kommt ein anderer Umstand für das flüssige Fett hinzu, der seinem Uebertritte zum Protoplasma der Epithelzellen förderlich sein muss. Dieser liegt in der Bildung sog. Haptogenmembranen. Alles in Eiweisslösungen fein vertheilte Fett, das in der Milch, im Chylus und besonders das mit Pancreassaft geschüttelte Fett ist überzogen von feinen Eiweissmembranen, die durch überschüssige Essigsäure gelöst werden können, so dass der Fettstaub wieder zu grösseren Tröpfchen zusammenfliesst. Es ist denkbar, dass diese Membranen, von deren Entstehen auf festen Körpern Nichts bekannt ist, eine wichtige Rolle spielen bei der Adhäsion am Protoplasma; es ist denkbar, dass sie es sind, welche das Ergreifen der Fettkörnchen durch das frei vorliegende Protoplasma des Darmepithels vermitteln. Da das Protoplasma im Wesentlichen aus Eiweiss besteht, so muss es sehr wahrscheinlich werden, dass die Haptogenmembranen an diesem eher haften, als das Fett selbst.

Wie schon hervorgehoben wurde, hat man bisher noch gar keine Rücksicht genommen auf die andere für die Fettverdauung bedeutungsvoll scheinende Function des Pancreassaftes, theils allein, theils mit der Galle, Seife, lösliche und diffusible Verbindungen der Fettsäuren mit den Alkalien aus neutralem unlöslichen Fett zu bilden. *Bernard* selbst hat dieser seiner Entdeckung gar keinen physiologischen Werth zugeschrieben. Da kein Thier, und auch der Mensch nicht, Seifen mit der Nahrung geniesst, so muss das Vorkommen von schwer löslichen Kalk- und Magnesiaseifen im Darme, die bei fetthaltiger Nahrung in den Faeces niemals fehlen, den Gedanken sehr nahe legen, dass die Seifenbildung auch während der Verdauung und zwar durch den Pancreassaft im Vereine mit der Galle geschehe.

Die Abhängigkeit des Gehaltes des Chylus und des Pfortaderbluts an Seifen von der Pancreassecretion ist indessen noch nicht untersucht, allein es steht zu erwarten, dass gerade von diesem Gesichtspuncte aus die meisten Aufschlüsse über die fettverdauende Wirkung des Pancreassaftes zu erlangen sein werden.

Veränderungen des Pancreassaftes im Darme. Nach einem schon angeführten Versuche von *Meissner* verliert der Pancreassaft nach 15stündigem Verweilen in einer abgebundenen Duodenalschlinge die ausgesprochene alkalische Reaction und seine Zähflüssigkeit. Wenn solche Versuche überhaupt ein Urtheil gestatten, sofern nicht etwa das Alkali und die organischen gelösten Substanzen der Resorption verfallen, so könnte man aus dem letzteren Umstande auf die nämliche Veränderung schliessen, die der Saft auch ausserhalb des Körpers bei 37° C. erleidet, nämlich auf die Selbstverdauung seiner eigenen eiweissartigen Bestandtheile. In filtrirtem Chymus vom unteren Theile des Dünndarmes sieht man häufig durch Chlorwasser eine rosen-

rothe Färbung entstehen, die im Ueberschuss wieder verschwindet, gerade so wie in zersetztem Pancreassafte. Da dieso Reaction in zersetztem Speichel und in gefaultem neutralisirten Magensafte nie eintritt, so kann man sie von zersetztem Pancreassafte herleiten. Sie mag auch hier vielleicht von Tyrosin herrühren. *Frerichs* fand, dass Pancreassaft mit Galle sehr leicht faulte und dass Choloïdinsäure und Dyslysin gebildet wurden. Demnach ist die Zersetzung des Saftes im Darme vielleicht von Einfluss auf die der Galle daselbst.

Heterogene Bestandtheile des Pancreassaftes. Nach der Darreichung von Iodkalium oder nach Injectionen des Salzes in die Venen, geht dasselbe beinahe so rasch wie in den Speichel über und früher als in den Harn und in die Galle. In dem cystenartig erweiterten *Wirsung*'schen Gange eines Icterischen wurde von *Hoppe* Harnstoff gefunden. Concremente, die bisweilen in den Ausführungsgängen der Drüse vorkommen, bestehen überwiegend aus kohlensaurem Kalk. Ich fand dieselben mehrere Male in fettig degenerirten Pancreas von Diabetikern, bei welchen die Umwandlung der Drüse in einen Klumpen atrophischen Fetts, das nur noch sehr kleine Drüsenreste enthält, überhaupt eine nicht seltene Erscheinung ist. In Bezug auf den Vorschlag von *Fles* Kranken, bei denen diese Degeneration vermuthet wird, rohes Kalbspancreas zu geben, lässt sich nur hervorheben, dass derselbe nicht ganz zu verwerfen ist, da die Pancreasfermente nach Analogie der des Speichels vermuthlich nicht verdaut werden und bei der Verdauung wirksam bleiben können.

Secrete der Drüsen des Darms.

Im Duodenum finden sich, wie im ganzen Darme, die *Lieberkühn*'schen Drüsen und ausser diesen noch die *Brunner*'schen Drüsen, so wie kleine Drüschen an der Einmündungsstelle der Pancreasgänge. Die letztern sind wie *Bernard* durch die Reaction auf neutrale Fette dargethan, kleine Pancreas, von der nämlichen Bedeutung, wie die kleinen Anhänge am *Wirsung*'schen Gange. Von den *Brunner*'schen Drüsen weiss man nur, dass sie ein schleimiges Extract geben, welches Fette nicht zersetzt. Die geschlossenen Follikel des Darms scheinen nur unter pathologischen Verhältnissen Substanzen in den Darm zu entleeren. Nach *Brücke's* Untersuchungen sind sie als kleinste Lymphdrüsen, die eben schon in den Wänden des Darms liegen, zu betrachten.

Der Darmsaft

ist das Secret der *Lieberkühn*'schen Drüsen. Die Drüsen sind cylindrische Schläuche von der Länge des Durchmessers der Darmschleimhaut, am untern Ende abgerundet und etwas weiter. Ihre secretorischen Elemente sind noch sehr wenig studirt. Man fand darin kurze Epithelialcylinder und ausser dem eigentlichen Epithel sehr häufig auch runde Zellen (*Frey*). Die Reaction frischer Darmschleimhaut ist ausnahmslos alkalisch, selbst wenn der sie bespülende Chymus sauer reagirt.

Gewinnung des Darmsaftes. Erst in der neuesten Zeit ist von *Thiry* eine Methode ersonnen worden, nach welcher wirklich reines, mit keinem andern Secrete verunreinigtes Secret der Darmschleimhaut gewonnen wird. Man öffnet bei Hunden, welche mindestens 24^h gefastet haben müssen, die Bauchhöhle durch einen unterhalb des Nabels beginnenden zwei Zoll langen Einschnitt, und zieht eine Dünndarmschlinge hervor, aus der ein 10—15 Ctm. langes Stück herausgeschnitten wird, jedoch so, dass es mit dem Mesenterium, seinen Gefässen und Nerven in Verbindung bleibt. Während nun zunächst dieses Darmstück nur mit beiden Enden vor der Wunde fixirt und im Uebrigen wieder in die Bauchhöhle reponirt wird, werden das Magen- und das Afterende des Darmes mittelst gewöhnlicher Darmnath vereinigt, so dass also die Continuität des Darmrohres wieder hergestellt wird. Nach dem Zurückbringen des wieder vereinigten Darms in die Bauchhöhle wird das eine freie Ende des isolirten Darmstückes durch eine gekreuzte Darmnath blinddarmförmig verschlossen, ebenfalls in die Bauchhöhle zurückgebracht, und nun das andere Ende etwa 1 Zoll lang auf einer Seite eingeschnitten, um es durch eine Nath stark verengen zu können. Ist diess geschehen, so wird die Mündung dieses Endes mit Ligaturen gegen die Bauchwände fixirt und schliesslich die Bauchwunde zugenäht. Wenn die Thiere nicht in wenigen Tagen an Peritonitis zu Grunde gehen, was zu vermeiden ist, falls man kräftige Schäferhunde benutzt und recht reinlich, vorsichtig und nicht zu langsam operirt, so vernarbt die Wunde in 14 Tagen, es bildet sich eine enge Fistelöffnung, aus der die Fäden des blinddarmförmig geschlossenen Endes allmählich ausgestossen werden, während auch die Fäden des in seiner Continuität wiederhergestellten Darmes mit den Faeces entleert werden. Als besonders wichtig hervorzuheben ist die möglichst starke Verengerung des isolirten Darmstückes am Fistelende, das einzige Mittel späteren Prolapsus zu verhüten. Fisteln mit Prolapsus sind ganz unbrauchbar, weil an denselben bald starke Entzündung auftritt und Reposition unmöglich scheint.

Die operirten Thiere befinden sich nach der Vernarbung recht gut, sie

fressen, verdauen, defäciren wie gewöhnlich, und finden sich nur um ein 15 Ctm. langes Darmstück verkürzt.

Absonderung. Schon während der Operation stösst der gereizte Darm unter heftigen peristaltischen Bewegungen reichliche Mengen eines dünnflüssigen, alkalischen Saftes aus, der von der Schleimhaut herrühren muss, weil der Darm des nüchternen Thieres keinen Chymus enthält. Nach der Vernarbung fliesst gewöhnlich kein Saft aus der Fistel aus, sondern nur, wenn die Schleimhaut durch den mechanischen Reiz des eingeführten Katheters oder durch Drücken mit Schwämmen erregt wird. Einführung von verdünnter Salzsäure (0,1 pCt.), auch Application von Inductionsschlägen vermehren die Secretion ebenfalls. Von Nerven aus, z. B. vom Vagus tritt durch elektrische Reizung keine Secretion ein. Ebenso zeigten sich Einspritzungen eines von andern Hunden entnommenen Magensaftes unwirksam. Während der übrige Darm in Verdauung begriffen ist, steigert sich die Secretion des isolirten Stückes etwas, doch nicht so, dass schon mit Sicherheit auf eine gleichzeitige Erregung desselben geschlossen werden kann. Die stärkste durch mechanische Reizung zu erzielende Secretion beträgt für 30 □ Ctm. secernirenden Darmoberfläche 4 Grm. Saft in der Stunde, ein dem entsprechendes etwa 15 Ctm. langes isolirtes Darmstück würde demnach bei fortdauernder Reizung und gleichmässiger Secretion in 24^h 96 Grm. Secret absondern können. Der ganze Darm eines Hundes 239 Ctm. lang angenommen, würde nach dieser Berechnung, innerhalb 5^h, und zwar von der 2—7. der Mahlzeit folgenden Stunde, die beträchtliche Menge von 360 Grm. Saft absondern. Indessen ist diese Zahl voraussichtlich zu hoch gegriffen, da man kaum annehmen kann, dass die Schleimhaut selbst bei ununterbrochenem Durchgange von Chymus fortwährend secerniren würde.

Unseren hergebrachten Vorstellungen gemäss sollte man meinen, dass es kein besseres Mittel, die Secretion des Succus entericus anzuregen, geben müsse, als die Diarrhoea. Dem ist nicht so: Giebt man Hunden mit *Thiry*'schen Darmfisteln Senna, Bittersalz, oder reibt man ihnen Crotonöl auf die Bauchhaut ein, so bekommen sie zwar heftigen Durchfall, aber das isolirte Darmstück verhält sich ganz indifferent. Auch das Verweilen einer concentrirten Lösung von schwefelsaurer Magnesia oder von gepulverten Sennablättern während 15 Min. in demselben, erzeugt keine stärkere Secretion, als die mechanische Reizung des Fisteleinganges an sich hervorbringt.

Chemische Zusammensetzung des Darmsaftes. Der Saft aus *Thiry*'schen Fisteln ist niemals schleimig oder dickflüssig, sondern dünn, hellweingelb, reagirt stark alkalisch und entwickelt mit Säuren Kohlensäure. Beim Sieden unter Ansäuern scheidet sich daraus etwas coagulirtes Eiweiss aus. Sein spec. Gew. wurde von *Thiry* constant = 1,0115 gefunden. Der Darmsaft enthält etwa 2,5 pCt. feste Bestandtheile, nämlich in 100 Th. 0,8013 Ei-

weiss, 0,7337 sonstige organische Materien, 0,8789 Asche. Der Gehalt des Saftes an kohlensaurem Natron beträgt 0,315—0,337 pCt.

Wirkung des Saftes. Nach den bis jetzt nur von *Thiry* veröffentlichten Versuchen wandelt der Darmsaft nicht Stärke in Zucker um, zersetzt keine neutralen Fette (Butter) und löst weder hart gesottenes Eiweiss noch rohes Fleisch auf. Dagegen löst er, was ich habe bestätigen können, Fibrin auf, doch nur bei seiner ursprünglichen alkalischen Reaction. Daran ist der Gehalt an kohlensauren Alkalien dennoch unbetheiligt, weil Sodalösungen von gleichem Gehalte unter denselben Bedingungen Fibrin nicht lösen, und weil vorher gekochter Darmsaft, der noch alkalisch reagirt, auch kein Fibrin angreift. Die Wirkung muss also einem in alkalischer Lösung wirksamen Fermente zugeschrieben werden, das sich auch in der That nach *Brücke's* beim Pepsin befolgten Verfahren, durch mechanisches Niederreissen mit Cholesterin isoliren lässt, und das in verdünnter Sodalösung wieder Fibrin auflöst.

Der Darmsaft im Darme. Es lässt sich voraussehen, dass die von *Thiry* gefundene Löslichkeit des Fibrins im Darmsafte von erheblicher Bedeutung für die Darmverdauung ist, denn in den Dünndarm gelangen schon viele Nahrungsbestandtheile, die bereits durch andere Säfte zum Theil verändert sind, und auf welche ein selbst schwach verdauendes Secret noch von wesentlichem Einfluss sein kann. Die Wirksamkeit des Darmsaftes im Vereine mit den übrigen Verdauungssäften, Magensaft, Galle, Pancreassaft ist noch nicht untersucht. So gering die Zahl der bis jetzt nach dem neuen Verfahren erhaltenen Resultate sind, so wichtig sind dieselben für die Beurtheilung der zahlreichen früheren Angaben über den Darmsaft und seine Wirkungen, da wir aus der Kenntniss des reinen Darmsaftes zugleich die Möglichkeit einer Kritik der früheren Methoden erlangt haben.

Thiry's Erfahrungen entsprechen ungefähr den Vorstellungen, welche man sich schon früher über Verdauung von Eiweisskörpern durch den Darmsaft gemacht hatte, nicht den Vorstellungen über die Beschaffenheit des Saftes und über die Rolle, die man ihm in der Stärkeverdauung zuschrieb. Die älteren Erfahrungen fussen auf wesentlich anderen Methoden; man hat Strecken des Darms nüchterner Thiere, oder zuvor mit lauem Wasser gereinigte Schlingen doppelt unterbunden, darin die Secretion beobachtet, und auch Nahrungsmittel hineingeführt, um nach Verlauf einiger Stunden beim Wiederhervorziehen aus der Bauchhöhle die Veränderung kennen zu lernen (*Frerichs*). Ferner hat man den *Wirsung*'schen Gang und den Ductus choledochus unterbunden, und nach dem Fasten entweder Saft aus angelegten Fisteln, aus einem sog. Anus praeternaturalis aufgefangen, oder durch ein einfaches Loch im Darme Nahrungsmittel eingeführt (*Zander*). Analoge Fälle haben sich öfter zufällig beim Menschen geboten und wurden ebenfalls zu Untersuchungen benutzt. Endlich hat man Darmfisteln so einzurich-

ten gewusst, oder auch nach Verwundungen beim Menschen zufällig gefunden, aus denen der vom Magen und dem obern Abschnitte des Dünndarms herkommende Chymus vollständig genug ablief, um die Benutzung der unteren Strecke des Dünndarms von der Fistel aus zu gestatten (*Busch*). Fast alle früheren Beobachter stimmen darin überein, dass die Darmschleimhaut kaum von Secret benetzt ist, so dass sich Zucker, Papierstückchen oder Schwämmchen nicht genügend vollsaugen, um daraus irgend nennenswerthe Saftmengen zu erzielen. *Busch* fand in so gewonnenem Secrete einmal 5 pCt. festen Rückstand. Grössere Mengen schienen abgesondert zu werden aus unterbundenen Darmstücken (*Frerichs*), die nach einigen Stunden eine zähe, trübe, einzelne Epithelien einschliessende, alkalische Flüssigkeit enthielten, mit 2¼ pCt. festen Bestandtheilen, unter denen durch überschüssige Essigsäure Mucin nachweisbar war, sowie gewöhnliches Eiweiss. Die Bezeichnung des Saftes als Darmschleim rührt von diesen Charakteren her. Grade diese Eigenschaften machen jedoch die Annahme bedenklich, dass es sich in diesen Versuchen um ein normales Secret gehandelt habe, doch darf man nach den früher geschilderten Erfahrungen am Pancreassafte, diesen Beobachtungen nicht etwa allen Werth absprechen, weil der Saft aus *Thiry*'schen Fisteln dünnflüssig ist; wohl aber wird man die Vermuthung nicht zurückdrängen können, dass die Flüssigkeit aus andern Darmfisteln und unterbundenen Schlingen noch etwas Pancreassaft enthalten habe, von welchem die mit Zotten ausgekleidete Oberfläche schwerlich ganz gereinigt werden kann. Zur Genüge würde sich so erklären, weshalb die älteren Beobachtungen überall Umwandlung der Stärke in Zucker constatirten und die *Thiry*'schen nicht.

Für die schon erwähnten Verdauungen der Eiweisskörper dürfte diese Annahme jedoch kaum ausreichen, ja es wird sogar wahrscheinlich, dass die Eiweissverdauung mittelst des Darmsaftes im Darme viel grössere Dimensionen annimmt, als man nach *Thiry's* Versuchen vermuthen sollte. *Zander* brachte einen Kork unterhalb des Pancreas in das Duodenum, schnürte es über demselben zu, um Magensaft, Pancreassaft und Galle abzuhalten, und führte dann in den unterhalb gelegenen Darm, in Tüllsäckchen eingeschlossen, geronnenes Eiweiss und Fleischstückchen ein. Nach 4—6 Stunden zeigte sich Beides in den Säckchen macerirt, vom Eiweiss waren 6,47 pCt., vom Fleisch 7,15 pCt. aufgelöst. Noch eclatantere Resultate erhielten *Kölliker* und *H. Müller*, die von geronnenem Eiweiss in Tüllsäckchen nach 18stündigem Verweilen im Darme einer Katze nur etwa 10 pCt. zurückbleiben sahen. Auch *Busch* sah, dass Eiweissstückchen, welche aus dem Magenende einer menschlichen Darmfistel unverdaut hervortraten, nach dem Ueberführen in das Dickdarmende verdaut wurden und in den Faeces nicht wieder erschienen, so dass von dem unteren Theile des Darmes aus Ernährung stattfinden konnte.

Der Darminhalt verwandelt endlich auch Rohrzucker in Traubenzucker, um diesen in Milchsäure, und die Letztere schliesslich in Buttersäure über-

zuführen. Einer gewöhnlichen, aber unbewiesenen Annahme zufolge soll 1 At. Zucker gradeauf zerfallen können in 2 At. Milchsäure.

$$\begin{array}{ll} \text{Zucker} & \text{Milchsäure} \\ C_{12}H_{12}O_{12} & = 2(C_6H_6O_6) \end{array}$$

$$\begin{array}{lcl} \text{und 2 At. Milchsäure} & = & C_{12}H_{12}O_{12} \\ \text{in 1 Buttersäure} & = & C_8H_8O_4 \\ \text{4 Kohlensäure} & = & C_4\ \ O_8 \\ \text{4 Wasserstoff} & = & \ \ H_4 \\ \hline & & C_{12}H_{12}O_{12} \end{array}$$

Die Wasserstoff- und Kohlensäureentwicklung bei der letzteren (Buttersäure-) Gährung ist zwar ausserhalb und innerhalb des Körpers nachgewiesen, zugleich aber auch von *Riesenfeld* und *Hoppe* gezeigt, dass wenigstens im Dickdarme, nach Zucker- oder Amylumclystieren ausser Milchsäure und Buttersäure auch Essigsäure und Propionsäure, also mehrere Glieder der Fettsäurereihe auftreten.

Die Quelle des diese Umwandlungen hervorbringenden Ferments oder aller dazu erforderlichen Fermente liegt schwerlich in der Darmschleimhaut allein. Aus *Pasteur's* Meisterarbeiten geht zunächst hervor, dass alle diese Processe ausserhalb des Thierkörpers nur unter Einwirkung aus der Luft hinzugetretener, organisirter Fermente, d. i. kleiner sich in der gährenden Masse rasch entwickelnder Organismen, Torulaceen und Vibrionen, vor sich gehen. Da diese Organismen, besonders die Vibrionen, welche die Buttersäuregährung veranlassen, in solchen Medien, wie sie der Verdauungsschlauch enthält, das ist in Kohlensäure mit Ausschluss des Sauerstoffs, leben und sich entwickeln können, so mögen dieselben in den, nach Einführung von Stärke, Rohrzucker oder Traubenzucker oft innerhalb des Darms beobachteten sauren Gährungen, nicht ganz unbetheiligt sein. Diess schliesst indessen nicht aus, dass der viel complicirtere Organismus eines Thieres, an dem wir solche Versuche anstellen, nicht noch chemische (nicht organisirte) Fermente hier und dort liefere, deren Wirkung dieselbe ist, wie die der Torulaceen und Vibrionen *Pasteur's*.

Folgendes ist über die genannten Gährungsvorgänge im Nahrungscanal bekannt.

Magensaft wandelt auch nach langer Digestion, wie *Hoppe* und *Koebner* festgestellt haben, Rohrzucker nicht in Traubenzucker um, im Magen von mit Fleisch gefütterten Hunden ist die Umwandlung aber merklich, und da sie um so schneller eintritt, je mehr Schleim der Magen enthält, am schnellsten bei Magenkatarrh, so muss der Magenschleim das erste wirksame Ferment enthalten. Hieran ist vielleicht auch der Speichel im Magen mit betheiligt. Weiterhin besitzt dann die Galle die Fähigkeit den Zucker in Milchsäure zu verwandeln, doch nur ihres Schleimgehaltes wegen, da krystallisirte Galle, wenn sie auch mit Zucker sauer wird, doch keine Milchsäure liefert. Trotz

der schon weiter vorgeschrittenen Umwandlung kann im Dünndarm nach dem Genusse von Rohrzucker, ein Theil davon noch unverändert auftreten, ja er erscheint nach *Hoppe* sogar im Chylus aus dem Ductus thoracicus und im Pfortaderblute. Neben dem genossenen Rohrzucker enthält der Dünndarm dann auch noch einen Zucker, der Kupferoxyd in alkalischer Lösung bei mässiger Wärme reducirt, wahrscheinlich rechtsdrehenden Traubenzucker, der dann weiter abwärts im unteren Theile des Jejunums und im Dickdarme nicht mehr gefunden wird, wenn nicht übermässige Quantitäten verfüttert wurden. Statt seiner enthält der Chylus nun Milchsäure, und viel Buttersäure. Auch der Pancreassaft scheint nicht ohne Bedeutung für diesen letztern Zerfall zu sein, da derselbe für sich mit Traubenzucker zersetzt auch sauer werden kann. Dass der Darmsaft allein ebenfalls die Milch- und Buttersäuregährung einleite, schliesst man aus *Frerichs* Versuchen, der ausserhalb des Körpers den alkalischen Inhalt vorher unterbundener Darmschlingen mit Stärke, Zucker bilden und sauer werden sah, so wie aus dem Umstande, dass abgebundene, vorher mit Stärke oder Zucker angefüllte Darmschlingen nach einiger Zeit auch einen sauern Inhalt führen, der entweder schon nach Buttersäure riecht, oder doch beim Erwärmen mit Weinsäure diesen Geruch entwickelt. Auch gewaschene Schleimhautstücke des Dünndarms bringen in Stärkekleister von 35° C. bald Buttersäuregährung hervor. Die Buttersäure findet sich in der Regel in normalen Faeces zum Theile noch vor, während Milchsäure darin weniger constant und in geringerer Menge erscheint.

Da alle an der Bildung von Zucker, Milchsäure, Buttersäure und anderer flüchtiger Säuren betheiligten Fermente, schliesslich unvermeidlich in den Dünndarm gelangen, so muss der Dünndarmchymus der eigentliche Sitz aller dieser chemischen Processe sein. Höchst wahrscheinlich sind auf dieselben auch die Gase zu beziehen, die man im Dünndarm findet; die Dünndarmgase entstehen als Zersetzungsproducte bei der Gährung des Dünndarmchymus.

Die Gase des Dünndarms. Nach älteren Versuchen von *Magendie* schien es, als ob die Darmschleimhaut auch Gase secerniren könne, allein alle neueren sorgfältigen Untersuchungen haben einstimmig ergeben, dass sich in unterbundenen luftfreien Darmschlingen nach der Reposition in die Bauchhöhle nur ein glasartig durchsichtiger Schleim, niemals eine Spur von Gas ansammelt. Dass alle im Dünndarm auftretenden Gase, entweder von solchen herrühren, die mit der Nahrung verschluckt und aus dem Magen durch den Pylorus in den Darm gepresst wurden, oder aus solchen, die sich während der Zersetzungen des Chymus entwickelten, geht unwiderleglich aus der Zusammensetzung dieser Gase hervor, welche durch ausgedehntere Versuchsreihen besonders von *Planer* festgestellt wurde.

Jenach der Beschaffenheit der Nahrung und nach dem Zutritte von Ma-

gengasen können die des Dünndarms verschieden zusammengesetzt sein. Da im Magen aller verschluckter Sauerstoff resorbirt wird, und Kohlensäure an seine Stelle tritt, so kann die Beimischung an Magengasen nur aus dem restirenden Stickstoff und aus Kohlensäure bestehen. In der That enthalten die Dünndarmgase höchstens Spuren von Sauerstoff. *Planer* fand beim Hunde folgende Zusammensetzung der Dünndarmgase.

In Volumprocenten.

	I. Nach 6tägiger Fleischfütterung, 5 Stunden nach dem Fressen.	II. Nach 4tägiger Fleischfütterung, 3 Stunden nach dem Fressen.	III. Nach 8tägiger Brodfütterung.	IV. Nach 4tägiger Fütterung mit gekochten Hülsenfrüchten.	V. Nach Fütterung mit gekochten Hülsenfrüchten unter Zusatz von je 3—4 Grm. Magnesia usta.
CO_2	40,1	28,62	38,78	47,34	54,35
H	13,86	Spuren	6,33	48,69	23,34
N	45,52	67,44	54,22	3,97	21,49
O	Spuren	—	Spuren	—	Spuren.

Die Dünndarmgase aus einer menschlichen Leiche, die bei starker Kälte conservirt war, enthielten:

16,23 Vol. pCt. CO_2
4,04 ,, ,, H
79,73 ,, ,, N.

Aus diesen Zahlen erhellt, dass die Dünndarmgase in wechselnden Verhältnissen Kohlensäure, Wasserstoff und Stickstoff enthalten. Berechnet man aus den Stickstoffmengen, den denselben entsprechenden Sauerstoff, der nöthig ist um damit atmosphärische Luft zu bilden, und zieht man von der Gesammtkohlensäure der Darmgase nun das doppelte Volum des Sauerstoffs als Kohlensäure ab, so bleibt immer noch ein ansehnlicher Rest Kohlensäure übrig. Da im Magen, wie oben schon erläutert wurde, für 1 Vol. absorbirten Sauerstoffs 2 Vol. CO_2 entstehen, so hat diese Rechnung ihre Berechtigung, und es ergiebt sich dann, dass aus dem Magen wohl N und CO_2 zu den Darmgasen übertreten können, dass aber der Darmchymus ausserdem noch CO_2 und H entwickeln muss. Nach Zugrundelegung jener Rechnung stellt sich endlich heraus, dass die Kohlensäure und der Wasserstoff etwa in gleichen Volumen im Darme entstehen.

In der Analyse IV, wo der N-gehalt sehr gering war, also am wenigsten Magengase beigemischt waren, betrug die CO_2 in der That 47 Vol. pCt. und der H 48 Vol. pCt.

Nach dem Genusse vegetabilischer, Stärke und Zuckerhaltiger Nahrung ist die Gasentwicklung im Dünndarm immer am bedeutendsten, während bei Fleisch- und Milchnahrung die Gesammtmenge aller Darmgase überhaupt geringer ausfällt. So sehr nun diese CO_2 und H-Entwicklung den Gedanken nahe legen, dass sie der Buttersäuregährung ihre Entstehung verdanken, so

hat doch gerade *Planer* im Dünndarmchymus wenigstens nach Fleisch- und Milchnahrung diese Säuren vermisst. Dieser Fall kann allerdings öfter vorkommen; da die Säuren aber schon mit Sicherheit nach Milchnahrung von Anderen nachgewiesen sind, so muss das Fehlen aus bereits geschehener Resorption der Säuren oder ihrer Salze hergeleitet werden.

Planer selbst hat den Nachweis geliefert, dass der Dünndarmchymus ausserhalb des Darms weiterer Zersetzung überlassen, fortfährt ebenfalls CO_2 und H zu entwickeln und zwar entweder in gleichen Volumen, oder wie besonders bei sehr mehlreicher Nahrung in anderen Verhältnissen, nämlich zu 2 Vol. CO_2 auf 1 Vol. H. Im letzteren Falle scheint eine veränderte Gährung, sog. schleimige Gährung stattzufinden.

Der Dünndarmchymus derselben Hunde, deren Darmgase vorhin angeführt wurden, entwickelte nämlich:

In Volum. pCt.

	Von II. In weiteren 24 Stunden.	Von IV. In den ersten 24 Stunden.	Von IV. Nach drei Wochen.
CO_2	80,74	66,20	73,0
H	19,26	33,80	27,0
SH	Spur		

Der Chymus war in der Regel nur sehr schwach sauer, und entwickelte kein Gas wenn er stärker angesäuert wurde. Hieraus darf mit Recht der Schluss gezogen werden, dass die veränderte Gasentwicklung im Dünndarme nur stattfinden kann, weil stets der grösste Theil der durch den Pylorus kommenden Magensäure neutralisirt wird. Im Magen tritt die Gährung mit H- und CO_2 Entwicklung nur deshalb nicht auf, weil sein Inhalt stark sauer ist, denn nach dem Einführen von Magnesia usta in den Magen findet dort dieselbe Gasentwicklung, wie im Dünndarme statt, wie folgende Zahlen beweisen:

Die Magengase des Hundes Nr. IV enhielten:

CO_2	27,12	Vol. pCt.
H	4,84	,, ,,
O	4,50	,, ,,
N	63,54	,, ,,

Auch wenn der Mageninhalt nachträglich ausserhalb des Körpers neutralisirt wird, entwickelt er in derselben Weise Gase, nämlich ebenfalls gleiche Volumen CO_2 und H.

Die Dünndarmgase erleiden bei längerem Aufenthalte im Darme zugleich eine Veränderung, indem theils Gase absorbirt werden, theils Gase aus dem Blute zurückdiffundiren. Mit Wasserstoff oder Schwefelwasserstoff gefüllte Darmschlingen fallen nach der Reposition sehr zusammen und ent-

halten nach der Füllung mit H für 10 Vol. des verschwundenen Gases etwa 2,5 Vol. CO_2. Indessen wurde von *Planer* bisher nach Injectionen verschiedener Gasarten in den Darm nur der SH im Blute solcher Thiere wiedergefunden; dasselbe ist auch in der Exspirationsluft leicht zu entdecken, welche nach diesem Versuche fast augenblicklich ein mit Bleiacetat befeuchtetes Papier schwärzt. Atmosphärische Luft in gereinigte Darmschlingen gebracht, verliert namentlich rasch ihren Sauerstoff, der zweifellos, wie im Magen, vom Blute absorbirt wird, während der Stickstoff zurück bleibt und CO_2 an die Stelle des absorbirten O tritt. *Planer* fand in 55,26 Cub.-Cent. Gas, das sich nach 4½ Stunden in einer vorher halb mit Luft gefüllten Darmschlinge vorfand,

6,44 CO_2
5,48 O
43,37 N.

Unter der Annahme, dass kein Stickstoff diffundirte, waren also für 6,02 Vol. ins Blut gelangten O, 6,4 Vol. CO_2 in den Darm aus dem Blute zurückdiffundirt.

Resorption gelöster Stoffe im Dünndarme. Nicht nur Gase, sondern vornehmlich flüssige Producte der Verdauung werden von den Membranen des Dünndarms resorbirt. Der Chymus muss deshalb eine ausserordentlich wechselnde Zusammensetzung besitzen, und es hängt von vielen bis jetzt noch nicht gesondert bekannten Bedingungen ab, was man im Dünndarm antreffen wird, wenn man seinen Inhalt, auch nach wohlbekannter Nahrung untersucht. Wer es gesehen, welche Masse unvollkommen verdauter Substanzen aus Duodenalfisteln hervortreten, kann nicht daran zweifeln, dass im Dünndarme vorzugsweise die Stätte zu suchen sei, wo sich die Bildung löslicher Stoffe beinahe vollendet, und dass hier zugleich auch die meisten Stoffe resorbirt werden, um in die Blut- und Säftemasse des Thierkörpers überzugehen. Das Studium der Resorptionen im Dünndarm ist deshalb von weitgreifender Bedeutung.

Die Schleimhaut des Dünndarms besitzt einen Bau, der bei diesem Studium vor Allem berücksichtigenswerth ist. Seit durch *Heidenhain* ein directer Zusammenhang zwischen den Epithelzellen und den Chylusräumen der Zotten nachgewiesen ist, stellt sich der resorbirende Apparat dar, als ein doppelter, nicht in der Weise getrennter, wie man früher annehmen musste, nämlich nicht so, dass Substanzen aus den Darme, zunächst erst die Flanken der Zottencapillaren berühren müssten, bevor sie an die Wurzeln der Chylusgefässe dringen konnten, sondern umgekehrt, derart gesondert, dass nur diejenigen Stoffe, die in die Chylusgefässwurzeln nicht dringen, allein für die Resorption durch blutführende Capillaren übrig bleiben. Ich glaube diese Vertheilung der resorbirenden Apparate allein macht es begreif-

lich, weshalb gerade manche leicht diffundirende Substanzen, ganz so wie es schon die ältere Physiologie annahm, vorzugsweise in den Chylus übergehen und nur in kleinerer Menge in das Blut. Wir nehmen an dieser Stelle nur so weit Rücksicht auf die resorbirende Thätigkeit dieser Apparate, als dieselben für die Zusammensetzung des Chymus und für das Ergreifen der verdauten Producte, durch die in den Geweben des Darms befindlichen Flüssigkeiten von Belang sind.

Es verdient zunächst bemerkt zu werden, dass nur zwei Bestandtheile des Darmchymus vorzugsweise durch die Chylusgefässe resorbirt werden, nämlich das nicht chemisch veränderte Fett und der Zucker. Das Erstere findet sich im Pfortaderblute immer nur in geringer Menge, während der Zucker bekanntlich in der Pfortader ganz fehlt, und nur im Chylus als Traubenzucker, und auch dort nur in geringer Quantität vorkommt.

Ueber die Resorption von Eiweisslösungen hat *Funke* Versuche angestellt, indem er dieselben in unterbundene Darmschlingen von Kaninchen brachte. Die Menge des coagulabeln Eiweisses hatte nach einigen Stunden abgenommen; allein es muss fraglich erscheinen, ob das fehlende Eiweiss als solches die Darmwände passirt hatte, da eine Umwandlung in Darmpeptone nicht auszuschliessen ist. Nur eine Thatsache spricht dafür, dass unverändertes Eiweiss resorbirt werden könne, das ist der Uebergang eines Eiweisskörpers in den Harn, wenn er in reichlicher Menge genossen wird. *Stokvis*, *Chr. Lehmann* u. A. fanden, dass rohes Hühnereiweiss in den Harn übergeht, sowohl nach Injectionen in das Blut, wie nach der Aufnahme als Nahrungsmittel durch den Magen. Der Versuch ist jedoch, wenn man erwägt, was Alles zwischen seinem Anfange und dem zum Kriterium genommenen Ende liegt, so complicirt, dass er die Frage von der Aufsaugung unveränderten Eiweisses durch den Nahrungsschlauch nicht endgültig entscheiden kann. Unzweideutiger sprechen dagegen *Funke's* Versuche über die Aufsaugung von Peptonen; denn diese Körper werden in der That in grossen Mengen aus unterbundenen Kaninchendarmschlingen aufgenommen, so dass nach sehr kurzer Zeit nur kleine Reste übrig bleiben. Als allgemeines Gesetz gilt dabei, dass in gleicher Zeit von derselben Darmoberfläche um so mehr Pepton resorbirt wird, je concentrirter die Lösung ist, und dass die Aufsaugung anfangs sehr rasch vor sich geht, während sie später nur sehr langsam weiter fortschreitet. Die Grösse der resorbirenden Oberfläche soll endlich von untergeordneter Bedeutung für die Menge des resorbirten Peptons sein. Das bemerkenswertheste Factum, das aus allen diesen Versuchen hervorgeht, bleibt vorzugsweise das, dass die Peptone (*Funke* benutzte Peptonkalkverbindungen) rasch aus dem Darme verschwinden, während unverdautes Eiweiss grossentheils zurückbleibt. Hieraus erklärt sich eben sehr einfach, weshalb wir im Chymus des untern Theiles des Dünndarms stets nur geringe Peptonmengen finden, gegenüber der viel grösseren Menge noch coagulabelen Eiweisses.

Wesentlich andere Resultate, wie diese Versuche über Peptonresorption, haben Versuche von *v. Becker* über die des Zuckers ergeben. Der Quadratcentimeter der Darmschleimhaut nahm aus einer Zuckerlösung von 1,2 pCt. in 4 Stunden 0,003 Grm., aus einer von 9 pCt. 0,005—0,007 Grm., aus einer 5,8 und 3 pCt. Zucker enthaltenden Lösung 0,003 Grm. auf. Hier ist jedenfalls keine Steigerung der Aufsaugung dem Procentgehalte der Lösungen folgend zu erkennen. Offenbar sind auch die Bedingungen, unter welchen solche Versuche bis jetzt nur anzustellen waren, so complicirte, dass sie kein schlussfähiges Resultat ergeben konnten. Es genügt darauf aufmerksam zu machen, dass der injicirte Traubenzucker abnehmen konnte, ohne dass etwas resorbirt wurde, weil er in den Darmschlingen theilweise in Milchsäure übergeht. Bei dem geringen Gehalte des Chylus an Zucker, und bei dem gänzlichen Fehlen desselben im Pfortaderblute, muss überhaupt angenommen werden, dass derselbe zum allergrössten Theile als Milchsäure und Buttersäure in den Körper übertritt.

Die Verdauung im Dickdarme.

Die secretorischen Apparate des Dickdarms sind im wesentlichen keine andern, als die des Dünndarms. Der Raum, welchen die Follikel freilassen, ist erfüllt von *Lieberkühn*'schen Drüsen, die hier entsprechend der etwas dickeren Schleimhaut länger und im untern Theile etwas weiter sind. *Donders* betont besonders für diese Drüsen das Vorkommen von Epithelialzellen mit Mucinmetamorphose, die sich vorzugsweise nahe der Mündung vorfinden. Der Inhalt solcher Zellen ist nur theilweise granulirt, die im Grunde liegenden Kerne sind sehr gross, und die ganze Zelle wie gequollen. — Obgleich der ganze Dickdarminhalt fast immer sauer ist, reagirt die Schleimhaut stets intensiv alkalisch. Hierdurch wird die ältere Annahme, dass das Coecum als ein zweiter Magen sauren Saft secernire, widerlegt.

Das Secret der Drüsen des Dickdarms hat bisher aus Fisteln nicht gesammelt werden können. *Bidder* und *Schmidt*, die solche Fisteln anlegten, sahen daraus garnichts ausfliessen. Dagegen erhielt *Frerichs* aus unterbundenen Dickdarmschlingen eben solchen Schleim, wie aus dem Dünndarm, von denselben Eigenschaften wie dort, nur in grösserer Menge.

Bekanntlich findet sich beim Menschen und den meisten Thieren an dem Coecum ein schmaler Anhang, der Processus vermiformis, von dem die Sage geht, dass er zu Nichts gut sei, als den Tod herbeizuführen, wenn einmal ungewöhnlicherweise etwas Darminhalt hineingelange. Die Schleimhaut dieses Organs ist mit vielen *Lieberkühn*'schen Drüsen und Follikeln ausge-

stattet, und der ganze Fortsatz ist bei manchen Thieren so lang, dass man wohl annehmen kann, er liefere eine nicht unbeträchtliche Secretmenge, welche in das Coecum abfliesse. *Funke* hat Versuche an dem sehr langen Processus vermiformis des Kaninchens angestellt, indem er ihn an der Wurzel ohne Gefässverletzung zuschnürte, und nach 2—4 Stunden das Secret daraus entnahm. Die Flüssigkeit, welche den Schlauch strotzend anfüllte, war mässig zähe, etwas trübe von feinkörniger Masse, Cylinderepithel und einzelnen Pflanzenzellen aus dem Inhalte des Coecums, und hatte intensiv alkalische Reaction. Das Filtrat enthielt nur 1,406 pCt. feste Bestandtheile, wovon 0,470 pCt. Asche waren. Unfiltrirt wandelt dieses Secret Stärke nicht nur rasch in Zucker, sondern auch in Milchsäure und Buttersäure um, gerade so wie es geschieht, wenn der Processus selbst mit Stärke gefüllt, und nach dem Abbinden reponirt wird. Der filtrirte Saft wird mit Stärke aber nicht sauer, sondern erzeugt nur Zucker. Geronnenes Eiweiss und Fleisch werden davon weder innerhalb noch ausserhalb des Körpers verändert.

Der Inhalt des Dickdarms. Die Faeces.

Durch die ganze Länge des Dickdarms nimmt der Inhalt fortwährend an Consistenz zu, und wenn auch noch einzelne Zersetzungsprocesse unter dem Einflusse eines Secretes der Schleimhaut oder aus dem Dünndarme stammender Verdauungssäfte fortgehen, wie die Zuckerbildung aus Stärke, und die Milch- und Buttersäuregährung, so überwiegt doch das Rersorptionsgeschäft hier die eigentliche Verdauung. Endlich findet sich im Rectum Das, was wir Koth nennen, ein Gemisch von ganz unverdaulichen, der Verdauung entgangenen oder unlöslich gewordenen Substanzen. Der durchschnittliche Wassergehalt dieser Massen beträgt immer noch 75 pCt., ist aber grossen Schwankungen unterworfen, je nach dem längern oder kürzern Verweilen im Mastdarme, was bekanntlich der Willkür unterliegt. Von demselben Umstande scheint auch die wechselnde Reaction herzurühren, die zwar gewöhnlich sauer ist, aber auch neutral und alkalisch sein kann, so dass es zur Ausscheidung von Krystallen phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia kommt, wie in wahren, faulenden Gemischen.

Jedes Thier besitzt offenbar ein Maximum von Verdauungsfähigkeit, und muss bei überschüssiger Nahrung, welche fast die Regel zu sein scheint, ist, noch verdauliche aber dennoch unverdaute Reste mit den Faeces ausscheiden. Demgemäss ist das Erscheinen durch zersetzte Galle gelbbraun gefärbter Muskelfasern, von Fettzellen, von Fettsäuren, und von Stärkekörnern in den Faeces eine durchaus normale Erscheinung, obgleich die Menge dieser Dinge, ohne übermässiges Fressen, nie erheblich ist.

Andere Nahrungsbestandtheile müssen unter allen Umständen darin

auftreten, weil sie überhaupt ganz unlöslich sind, nämlich (bei den Carnivoren) verholzte Pflanzenzellen, die Cellulose vieler Pflanzenzellen, Spiralfasern, Haare und das elastische Gewebe. Die Cellulose in den Faeces ist von jeher ein Stein des Anstosses gewesen, weil man nothgedrungen annehmen musste, dass die Pflanzenfresser, welche eine so ungeheure Menge davon geniessen, sie doch auf irgend eine Weise in Lösung bringen müssten, um sie für ihren Körper verwerthbar machen zu können. In der That geht diess aus später zu erwähnenden Thatsachen auch unzweifelhaft hervor, allein man hat bis heute nur noch keinen Verdauungssaft finden können, der die Zellmembranen der Pflanzenzellen auflöst. Einerseits ist die Verdauung bei den Pflanzenfressern noch zu unvollkommen studirt, und andererseits ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass namentlich in dem colossal entwickelten Coecum vieler Pflanzenfresser eine gährungsartige Zersetzung stattfinde, die auch ausserhalb des Körpers, ohne Verdauungssäfte, bei gleich feiner Vertheilung, fortwährender Befeuchtung und ausreichender Wärme ebenso vor sich gehen würde. Man weiss, dass Cellulose unter solchen Verhältnissen zuweilen sehr rasch zerstört oder auch in Zucker umgewandelt wird. Ein grosser Theil der Cellulose geht jedoch selbst beim Pflanzenfresser in die Faeces über, und die Pflanzenphysiologie scheidet mit Recht diese Cellulose, welche stets der dichteren Modification entspricht, von der weichen, weniger dichten, namentlich junger Pflanzenzellen. Mit der Cellulose wird durch die Faeces zugleich massenhaft unverändertes Chlorophyll ausgeschieden.

Menschliche Faeces, die als normale anzusehen sind, enthalten, ausser den genannten Stoffen, noch die schon bei der Galle erwähnten Umsetzungsproducte dieser, nämlich nur zersetztes Bilirubin, Cholalsäure und Dyslysin, ferner Buttersäure und Essigsäure, Kalk und Magnesiaseifen, Cholesterin, Excretin und Salze, unter denen die unlöslichen, besonders Magnesiasalze bei weitem überwiegen. Als nicht gerade pathologische, wenn auch nicht ganz gewöhnliche Bestandtheile sind anzusehen: Geringe Mengen gelösten Eiweisses, Mucin, Milchsäure und Traubenzucker.

Excretin. $C_{78}H_{78}SO_2$? (*Marcet*) Dieser Körper wurde bisher nur in menschlichem Kothe gefunden. Er wird dargestellt aus dem heissen, alkoholischen Extracte der Faeces, das zunächst beim Stehen ein Sediment von Kalk und Magnesiaseifen und Erdphosphaten absetzt. Hierauf mit Kalkmilch geschüttelt, setzt sich der Körper mit dem Kalk zu Boden, worauf er durch Alkoholäther extrahirt und daraus in farblosen, seidenglänzenden Krystallnadeln durch Verdunsten ausgeschieden werden kann. Das Excretin ist nur in Alkohol und Aether löslich, nicht in Wasser, in welchem es sich beim Kochen zu einem gelben Harz umwandelt. In Alkalien und Säuren ist es ebenfalls unlöslich. Von heisser Salpetersäure wird es zersetzt. Durch Fäulniss nicht zerstörbar, erhält es sich auch in ganz zersetzten Mischungen von Faeces und Harn.

Berzelius fand in den menschlichen consistenten Faeces in 100 Th.

Wasser			75,3.
In Wasser löslich	Galle?	0,9	5,7.
	Eiweiss?	0,9	
	Unbestimmte Extractivstoffe	2,7	
	Salze	1,2	
Unlöslicher Speiserückstand			7,0.
Schleim, Gallenharze, Fett und sonstige unbekannte Stoffe			14,0.

Bestimmungen der Menge und Beschaffenheit der Faeces werden so lange nur untergeordneten Werth haben, als nicht gleichzeitig auf die eingeführte Nahrung Rücksicht genommen wird. Nach den Untersuchungen von *Bischoff* und *Voit* hat es sich zweifellos herausgestellt, dass bei ausreichender Ernährung, jedoch mit einem Materiale, welches der Verarbeitung durch die Verdauungsorgane fast vollständig zugänglich ist, immer ein Koth abgeschieden wird, dessen Zusammensetzung von der der Nahrung sehr abweicht, und dessen Menge zugleich in weiten Grenzen unabhängig ist von derjenigen der Nahrung. Bei reiner Fleischkost entleerte z. B. ein kräftiger Hund durchschnittlich in 24^h 27—40 Grms. Koth, dessen feste Bestandtheile etwa 12 Grms. betrugen, selbst wenn die Fleischmenge zwischen 500 und 2500 Grms. schwankte. Dieser schwarze und zähe, pechähnliche, nur in mehrtägigen Pausen entleerte Koth differirte in der Zusammensetzung von dem verfütterten Fleische in folgender Weise:

	Fleisch.	Fleischkoth.
C	51,95	43,44
H	7,18	6,47
N	14,11	6,50
O	21,37	13,58
Salze	5,39	30,01.

Augenscheinlich handelt es sich hier also kaum mehr um eigentliche Nahrungsreste, sondern entweder um ein gänzlich verändertes Fleisch, oder um in den Darm ergossene und veränderte Secrete, unter denen die Galle sicherlich den hervorragendsten Antheil nimmt.

Auf Fütterungen mit Brod wird sehr viel mehr Koth entleert, nach *Bischoff* und *Voit* an festen Bestandtheilen $\frac{1}{8}$—$\frac{1}{6}$ von denen der Einnahme betragend. So lieferten z. B. 857 Grm. Brod mit 460 Grm. trocknen Bestandtheilen und 397 Grms. HO — 377 Grms. Koth mit 76 Grms. festem Rückstande und 301 Grms. HO. Solcher Koth ist krümlig trocken, gelbbraun, von stark saurer Reaction und enthält noch unveränderte Stärke. Die Zusammensetzung gegenüber dem Brode ist:

	Brod	Brodkoth
C	45,41	47,39
H	6,45	6,59
N	2,39	2,92
O	41,63	36,08
Salze	4,12	7,02.

Man erkennt hieraus sogleich, dass der Koth bei dieser Nahrung zum Theil aus unverändertem, d. h. unverdautem Brode besteht.

Wie vorauszusehen, fanden *Bischoff* und *Voit* das Verhältniss zwischen Koth und Nahrung nicht anders, als bei reiner Fleischnahrung, wenn derselben ausserdem noch Fett, Stärke oder Zucker zugesetzt wurde. Nach Abzug von 3—7 Grms. Fett, welche sich nach der Darreichung von 250 Grms. zerlassener Butter zu 150—2000 Grms. Fleisch, im Kothe wiederfanden, schwankte seine Menge ebenfalls, um nicht mehr, als von 7—16 Grms. Wurde mehr Fett zum Fleische gegeben, nämlich 350 Grms., so nahm es auch in den Faeces erheblich zu, und zwar bis zu 50 Grms., so dass also etwa 310 Grms. unter diesen Verhältnissen, als das Maximum, des durch das Thier zu bewältigenden Fettes zu betrachten sein würde.

Zumischungen von Stärke zum Fleische erhöhen die Kothmenge sehr deutlich, zum Theil ohne Zweifel, weil, wie beim Brode, unverdaute Stärke wieder entleert wird. 176 Grms. Fleisch = 42,42 Grms. trockener Substanz gaben z. B. mit 229 Grms. Stärke — 40,1 Grms. Koth = 14,70 Grms. trockner Masse, von folgender Zusammensetzung:

C	44,66
H	6,47
N	4,38
O	31,56
Salze	13,23

Zuckerzusätze zum Fleische erzeugen sehr leicht Durchfälle, wobei dann zugleich etwas Zucker mit in die Faeces übergeht. Nach 2000 Grms. Fleisch (= 482 Grms. fest. Subst.) + 200 Grms. Traubenzucker fanden *Bischoff* und *Voit* in den 101,4 Grm. dünnflüssigen Koths 26,51 Grms. feste Bestandtheile; nach 500 Grms. Fleisch mit 120,5 fest. Best. + 300 Gr. Zucker nur 27,0 Grm. festeren Koth, im trocknen Zustande 8,60 Grms. wiegend.

Nach dem Genusse von Leim mit wenig Fleisch wird der Koth dunkel, doch weniger zäh, als nach reinem Fleische. Der zu den vorgenannten Versuchen benutzte Hund entleerte nach 200 Grms. trocknen Leimes nur 18 Grms. Koth mit kaum 6,5 Grms. festen Bestandtheilen.

Pathologische Faeces. Unter allen Umständen abnorme Bestandtheile der Faeces sind: viel Eiweiss, viel Mucin, gepaarte Gallensäuren, Gallenfarbstoffe, die noch die *Gmelin*'sche Reaction geben, Alloxan, grössere Mengen löslicher Salze, wie Chlorkalium, Chlornatrium, kohlensaure und schwefel-

saure Alkalien. Wir sehen hierbei ab von Blut und Eiter, deren Auftreten selbstverständlich in den Verdauungsorganen vorkommen kann, wie in allen übrigen Körpertheilen. Ein Theil dieser abnormen Stoffe tritt schon auf, wenn der Darminhalt seinen Weg ungewöhnlich rasch zurücklegt, wie das bei Diarrhöen der Fall ist, auch wenn sie durch Abführmittel hervorgebracht werden. Die Wirkung dieser Mittel scheint keineswegs vom vermehrten Uebertreten von Wasser aus den Körpersäften in den Darm herzurühren, sondern wie schon *Buchheim* schloss, und *Thiry* sehr wahrscheinlich machte, nur auf der ungewöhnlich raschen Fortbewegung des Darminhalts, bei welcher die Flüssigkeiten keine Zeit zur Resorption finden. Hierfür spricht noch besonders, dass keine künstliche Diarrhöe jemals nur die Menge des allein von den Verdauungssäften in 24 Stunden ergossenen Wassers erreicht, die für den Menschen von *Schmidt* auf mindestens 10 Litres geschätzt wird, und andrerseits der Umstand, dass durch übermässiges Wassertrinken niemals Diarrhöe erzeugt werden kann.

In der That können sich die als abnorm bezeichneten Bestandtheile bei heftigen Diarrhöen vorfinden, besonders unzersetzte Galle, die an der *Gmelin*'schen Farbstoffprobe leicht zu erkennen ist. Die gelbe Farbe der Faeces von Säuglingen rührt ebenfalls von unzersetzter Galle her, da dieselben mit unreiner Salpetersäure den Farbenwechsel zeigen. Ueberhaupt gleichen diese Faeces wegen ihres Gehaltes an Eiweiss (Caseïn) und vielem Fett (aus der Milch) sehr den rapid durch den Darm gelangten Massen Erwachsener. Die grüne Farbe der Faeces nach dem Gebrauche von Eisenwässern und Eisenpräparaten rührt hingegen nur von Schwefeleisen her. Auch Calomel erzeugt grüne Stühle, weil das Schwefelquecksilber in der Masse vertheilt, grün aussehen kann. Aus den bei Calomelgebrauch auftretenden gallenhaltigen Entleerungen auf vermehrte Absonderung der Galle zu schliessen ist bei der abführenden Wirkung dieses Mittels nicht gestattet. Die Choleradejectionen sind besonders reich an Chloralkalien und Wasser, und führen neben wenig gelöstem Eiweiss viel ungelöstes, das in den suspendirten Darmepithelialzellen enthalten ist. Auch die Typhusstühle enthalten Albumin gelöst und viele Chloralkalien, während in der Dysenterie umgekehrt, bei geringerem Salzgehalte die grössten Eiweiss- und Mucinmengen in den Faeces vorkommen.

In den Schleim- und Eiweisshaltigen Excrementen entsteht öfter durch Chlorwasser dieselbe rosenrothe Reaction, wie in zersetztem Pancreassaft und wie im Inhalte des Jejunum, so dass auf den Gehalt noch nicht völlig zersetzten Pancreassaftes geschlossen werden kann. Es dürfte sich der Mühe lohnen, solche Faeces auf Tyrosin zu untersuchen. Andere derartige Faecalmassen färben sich bisweilen schon beim Stehen an der Luft röthlich, was auch bei den Choleradejectionen vorkommen soll. Den ersten Aufschluss über die Ursache dieser Färbung dürfte vielleicht ein merkwürdiger und

überraschender Befund von *Liebig* ergeben, der in einer »schleimigen Darmentleerung« (Katarrh?), die an der Luft, namentlich da, wo sie auf den Wänden des Gefässes eingetrocknet war, röthliche Farbe annahm, Alloxan fand. Aus der in Wasser wieder aufgeweichten Masse konnte dieser Körper mittelst Diffusion durch vegetabilisches Pergament von den übrigen Substanzen isolirt werden, und durch alle Reactionen seine Identität mit dem Alloxan aus der Harnsäure nachgewiesen werden.

Das *Alloxan* $C_8H_2N_2O_8$ ist ein Zersetzungsproduct, das bei der Oxydation der Harnsäure durch Salpetersäure entsteht, und das unter seinen eigenen Zersetzungsproducten den Harnstoff zählt. Wir kommen auf diesen interessanten Körper, der gewöhnlich als Zwischenglied, bei der Bildung von Harnstoff und Harnsäure auftritt, unten zurück. *Liebig* erhielt mit dem aus den Faeces dargestellten Körper, beim Eintrocknen und Erhitzen eine rothe Masse; mit Blausäure und Ammoniak behandelt, schied sich aus der Lösung Oxalan in feinen Krystallnadeln aus, und endlich gab die Lösung mit Schwefelwasserstoff eine Schwefelausscheidung, währen sich Alloxantin bildete, das durch die blauviolette, gallertige Fällung mit Barytwasser leicht kenntlich ist. Da man noch nie Harnsäure im Darminhalte gefunden hat, und den Harnstoff nur bei Urämie, so ist diese Entdeckung eines Zwischengliedes dieser beiden Körper von weitreichender Bedeutung.

Die unorganischen Bestandtheile der Faeces sind von besonderem Interesse, weil sie Aufschluss geben über die Verdauung der mit den Speisen genossenen, unverbrennlichen Bestandtheile.

Verdauung der Salze.

In letzter Instanz stammen alle Salze im Thierkörper aus dem Boden. Die Pflanze entnimmt sie der Erde nicht einfach nach den Gesetzen der Diffusion, sondern nach den physiologischen Gesetzen ihrer der Erde zugewendeten Organe, ihrer Wurzeln. Der Pflanzenfresser entnimmt sie der Pflanze direct, der Fleischfresser erst, nachdem sie durch physiologische Processe in jenem fixirt sind. Aber auch mit dem Wasser erhalten Thiere und Menschen von der Erde direct einige Salze, deren Menge zu steigern wir instinctiv bei der Zubereitung der Nahrung lernten. Es liegt auf der Hand, dass die in Wasser leicht löslichen und gelösten Salze, Chlorkalium, Chlornatrium, die schwefelsauren und phosphorsauren Alkalien die Thätigkeit des verdauenden Apparates nicht in Anspruch nehmen, sondern nur die des resorbirenden. Sie erscheinen auch nur in Spuren in den Faeces, und ihr Auftreten darin in grösserer Menge wird stets als sicheres Zeichen auf Störungen der Resorptionsapparate schliessen lassen. Anders ist es mit den in Wasser nicht löslichen Salzen. Man hat geglaubt für diese die Thätigkeit saurer Verdau-

ungssecrete in Anspruch nehmen zu müssen. Allein man wird mit Recht erst fragen dürfen, ob wir denn auch ungelöste Salze geniessen? Abgesehen von der Benutzung der Medicamente, nehmen ausschliesslich die Fleischfresser ungelöste Salze in den Knochen zu sich, und selbst hier ist es noch fraglich, ob die Erdsalze der Knochen als einfache Zumischungen zur organischen Substanz zu betrachten seien. Nur Thiere, welche mit der organischen Nahrung, weil sie im Boden zerstreut liegt, zugleich Erde verschlingen, und nur die Kalk und Erde auflesenden Vögel scheinen ihren Verdauungsschlauch mit ungelösten und in Wasser unlöslichen Salzen zu beschweren. Hier liegt es nahe zu denken, dass besonders der saure Magensaft die unlöslichen Kalk- und Magnesiaphosphate im Körper auflöst und für ihn verwerthbar macht. Wir können durch eine Magenfistel beobachten, dass der Magensaft kohlensauren und phosphorsauren Kalk auflöst, ferner Metallsalze, wie phosphorsaures Eisenoxyd, und unlösliche Metalloxyde, z. B. Kupferoxyd und Eisenoxyd. Auch Schwefeleisen wird unter deutlichem Geruch nach Schwefelwasserstoff im Magen gelöst, und ertheilt dem Inhalte eine grüne Färbung.

Diess ist es aber nicht, was für die Verdauung im normalen Gange der Dinge in Betracht kommt. Thierische und pflanzliche Gewebe, die zur Nahrung dienen, hinterlassen allerdings nach dem Verbrennen eine Asche, welche zum grössten Theile aus unlöslichen Bestandtheilen, aus basischen Verbindungen der Phosphorsäure mit Kalk, Magnesia, Eisen und Spuren von Mangan bestehen, und die sich nur in freien Säuren, zum kleinen Theile in kohlensäurehaltigem Wasser auflösen. Von den nach der Verbrennung organisirter Massen zurückbleibenden Carbonaten bezweifelt Niemand, dass sie erst beim Verbrennen entstanden sind, indem die Basen, welche durch andere schon vorhandene Säuren nicht gesättigt werden können, mit der entstandenen Kohlensäure Verbindungen eingehen. Was für diese gilt, kann indess auch für die löslichen Phosphate und Sulfate der Alkalien und ebenso für die unlöslichen der alkalischen Erden gelten. Kurz die Zusammensetzung der Asche giebt keinen Aufschluss über die Vertheilung und den Zustand ihrer Componenten in der ursprünglichen organisirten Masse aus der sie entstanden. Wir haben nun gerade für die unlöslichen Aschenbestandtheile organisirter Theile viele Gründe, anzunehmen, dass sie nicht als solche, sondern mit organischen Körpern innig verbunden darin enthalten sind. Fast alle Eiweisssubstanzen der Pflanzen und der Thiere liefern besonders die unlöslichen Verbindungen des Kalkes und der Magnesia mit der Phosphorsäure ($3CaO\,PO_5$, $3MgO\,PO_5$), die eben nur in Säuren löslich sind. Dennoch können alle diese Körper zum Theil in Wasser, zum Theil in alkalischen Flüssigkeiten aufgelöst werden, ohne die Phosphate auszuscheiden, und so lösen sie sich auch ohne unorganischen Rückstand in alkalischen Verdauungsflüssigkeiten, wie im Pancreassafte und im Darmsafte.

Für die Bewältigung dieser unlöslichen Salze, und auf diese allein kommt es an, ist folglich der saure Magensaft überflüssig, und um so mehr, als die saure Lösung, die im Magen nicht resorbirt wird, sondern in den Dünndarm übertritt, doch zeitweise wieder neutralisirt wird. Wenn die Verdauung überhaupt an diesen Körpern mitwirkt, so geschieht es vielmehr in umgekehrter Weise, als man gewöhnlich annimmt, nämlich so, dass das Endresultat in den Faeces, die Bildung freier, nicht mehr löslicher Salze ist. Man kann in der That aus sauren Extracten der Faeces, ohne Verkohlung der organischen Bestandtheile durch Ammoniak erhebliche Mengen von phosphorsaurem Kalk und Magnesia fällen, man kann die Phosphorsäure also darin direct nachweisen, was man bei einer Eiweisslösung oder im Magenchymus vergeblich versuchen wird. Ja wenn die Faeces alkalisch entleert werden, enthalten sie in Substanz sichtbare Carbonate von Kalk und Magnesia und Krystalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia. Dieses Verhalten deckt uns eine wunderbare Uebereinstimmung des gesammten Verdauungsprocesses mit dem sog. Fäulnissprocesse auf, denn es ist ganz bekannt, dass sich aus faulenden Eiweisslösungen allmählich ein Theil der Phosphorsäure und der Magnesia in Krystallen des sog. Tripelphosphats abscheidet, was vorher auch auf Zusatz von Ammoniak nicht geschieht. Trotzdem enthalten die sedimentirenden, faulen Mischungen immer noch grosse Mengen organischer Substanz, die aber nicht mehr die ursprüngliche Eiweisssubstanz, sondern nach einer Bemerkung von *Meissner* den Peptonen sehr ähnlich ist. Von den unlöslichen Verbindungen der Erdsalze in den Faeces ist sicher nur ein fast verschwindender Antheil, vielleicht gar Nichts in derselben unlöslichen Gestalt mit der Nahrung eingenommen.

Quantitative Analysen der Faeces mit genauer Berücksichtigung aller darin enthaltenen Bestandtheile, besonders der geringen Eiweissmenge, des kleinen Antheils an Mucin, der Fette, der Fettsäuren, der Seifen, des Dyslysins, der Cholalsäure, der zersetzten Gallenfarbstoffe und der unlöslichen Speisereste, und der Letzteren wieder gesondert nach der Zusammensetzung aus Cellulose, Stärke, festem Eiweiss, und elastischem Gewebe, fehlen noch, weil die Methoden solcher Bestimmungen erst zu finden sind. Neuere Analysen haben deshalb vor denen von *Berzelius* kaum einen Vorzug voraus. Die Gesammtmasse der festen Bestandtheile beträgt in der Regel 25 pCt., wovon etwa 1—8 Th. Salze sein können, während die organischen Theile, zu etwa gleichen Mengen, aus nur in Wasser, nur in Alkohol und nur in Aether löslichen Substanzen bestehen.

Genaue Analysen sind jedoch bekannt von den Aschenbestandtheilen der Faeces. Von Menschen enthält die Faecesasche in 100 Th. nach *Fleitmann*:

Chlornatrium	0,58
Chlorkalium	0,07
Kali	18,49
Natron	70,5
Kalk	21,36
Magnesia	10,67
Eisenoxyd	2,09
Phosphorsäure	30,98
Schwefelsäure	1,13
Kohlensäure	1,05
Kieselsäure	1,44
Sand (Verunreinigung)	7,39

Wie hieraus ersichtlich, ist die Menge des Natrons besonders gering in den Faeces, desgleichen die des Chlors; Kali erscheint darin in grösserer Menge, wahrscheinlich an Phosphorsäure gebunden. Andere Untersucher heben hervor, dass häufig die Magnesia sehr bedeutend den Kalk überwiege, und dass zuweilen nur Spuren von Kalkphosphat vorkommen. — Nach dem Gebrauche von Eisen und Quecksilber erscheinen diese Metalle häufig an Schwefel gebunden in den Faeces wieder. Der Schwefelgehalt der Faeces, der als Schwefelsäure darin nachgewiesen und bestimmt wird, ist auffallend gering, obgleich beim Menschen und den Fleischfressern beträchtliche Mengen Schwefels in der Taurocholsäure in den Darm übertreten. Diess lehrt, dass der grösste Theil des Schwefels, wahrscheinlich im abgespaltenen Taurin, wieder in die Säftemasse des Körpers zurückkehrt, keineswegs aber kann der geringe Schwefelgehalt der Faeces zu dem Urtheile berechtigen, dass die Galle grossentheils aus dem Darme ins Blut zurückkehre. Hierüber können nur quantitative Bestimmungen des Dyslysins und der Cholalsäure in den Faeces Aufschluss geben.

Nach den Untersuchungen von *Buchheim*, *Magawly* und *Piotrowsky* wird nach dem Genusse löslicher Magnesiasalze, kohlensaure Magnesia in grosser Menge mit den Faeces entleert. Da kohlensaure Magnesia nicht nur nach dem Gebrauche von Magnesiaverbindungen, deren Säuren organische sind, auftritt, sondern auch nach dem Einnehmen von schwefelsaurer Magnesia, so muss das Carbonat hauptsächlich entstehen durch doppelseitige Zersetzung in Berührung mit Alkalicarbonaten, was auch beim Vermischen von alkalischem Dünndarmchymus mit Bittersalz sogleich geschieht. Damit soll indess nicht geleugnet werden, dass die Processe im Darme selbst erst die erforderliche Kohlensäure liefern können, wie jene Forscher annehmen, nur geschieht die Bildung des Magnesiacarbonats erst, nachdem die Darmkohlensäure bereits an eine andere Base gebunden ist, wie die Versuche mit Bittersalz lehren.

Die Gase des Dickdarms.

Die Gasentwicklung, welche im Chymus des Dünndarms beginnt, schreitet weiter fort auch nach dem Uebertritte desselben in den Dickdarm, so dass mit den Faeces Gase entleert werden können. Menge und Zusammensetzung dieser Gase können variiren, nach der Kost, aus welcher der Dickdarminhalt hervorgegangen, und nach dem längern oder kürzern Aufenthalte der Faeces im Darme. Auch hat sich aus den Untersuchungen *Planer's* und *Ruge's* ergeben, dass die Gase beim Menschen und beim Fleischfresser nicht gleich zusammengesetzt sind, selbst wenn die Nahrung im Wesentlichen dieselbe ist; vollends scheint die Zusammensetzung der Gase eine andere zu sein in dem enorm entwickelten Coecum und dem Dickdarme einiger Pflanzenfresser. Die Gase des Dickdarms vom Menschen enthalten: Kohlensäure, Wasserstoff, Stickstoff, sog. Gruben- oder Sumpfgas, d. i. den leichten Kohlenwasserstoff C_2H_4 und zuweilen Schwefelwasserstoff. Beim Hunde kommen dieselben Gase vor, nur fehlt der Kohlenwasserstoff, bei den Pflanzenfressern fehlt der Schwefelwasserstoff, dagegen findet sich viel Kohlenwasserstoff und wie schon behauptet worden, auch Kohlenoxydgas. Beim Menschen treten bei vorwiegender Fleischkost, nur wenig Gase im Dickdarm auf, mehr nach vegetabilischer Nahrung.

In den mittelst eines besonderen Saugapparats aus dem Anus vom Menschen gesammelten Gasen fand *Ruge* z. B.:

	Nach gemischter Kost.	Nach Milchdiät.	Nach 4tägigem Genuss von Leguminosen.	Nach reiner Fleischkost.
CO_2	40,54	9,06	24,05	8,45
N	47,50	36,71	48,96	64,44
C_2H_4	49,77	—	55,94	26,45
H	22,22	54,23	4,03	0,69
SH	Spuren	—		Spuren.

Planer fand in den Dickdarmgasen

des Hundes				des Menschen		
	I. Nach 6tägiger Fleischkost.	II. Nach 4tägiger Fleischkost.	III. Nach 4tägiger Kost von Hülsenfruchten.	Aus einer kalt erhaltenen Leiche.	Ueber einer Strictur im S romanum.	
CO_2	74,49	84,12	65,13	30,64	CO_2	34,49
H	1,44	2,4	28,97	—	C_2H_4	12,88
SH	0,77	Spuren	0	—	N	50,20
O	0,63	—	—	—	SH	Spuren.
N	23,00	13,32	5,9	69,36		

Der O und der N, welche sich zuweilen noch in den Dickdarmgasen finden, stammen ohne Zweifel aus der Atmosphäre, und dürfen als nicht absorbirte, vom Magen durch den Darm hinabgelangte Gase angesehen werden. Bei dem niedrigen Absorptionscoefficienten des Blutes, und des Wassers aller thierischen Säfte für den N, ist es ganz begreiflich, dass der N jener Luft (wie in I) noch in grosser Menge im Dickdarme vorkommen kann, während umgekehrt die Menge des O immer sehr gering sein muss.

Im Uebrigen ergiebt die Zusammensetzung der Dickdarmgase, dass die Gasentwicklung, die wir im Dünndarme kennen lernten, im Dickdarme allmählich erlischt, indem nicht mehr gleiche Volumina CO_2 und H entwickelt werden, da die CO_2 bedeutend überwiegt. Die Entwicklung von CO_2 ist also charakteristisch für die Gasentwicklung des Dickdarms, und man wird annehmen können, dass der H, wo er sich findet, noch aus dem Dünndarm stamme, oder in seltenen Fällen resultirt aus der Zersetzung von Dünndarmchymus, der sich noch eine kurze Strecke weit im Dickdarme weiter zersetzt, wie vorher. Der SH, der meist in nur durch Reactionen nachweisbaren Spuren vorkommt, kann nur in den seltensten Fällen quantitativ bestimmt werden, und es ist bemerkenswerth, dass er immer nur nach dem Genusse von Fleisch, niemals bei rein vegetabilischer Kost auftritt. Da die Thiere bei jeder Art von Nahrung mit der Taurocholsäure der Galle Schwefel absondern, so geht hieraus mit Sicherheit hervor, dass der Schwefelgehalt der Darmgase nicht von dem Taurin herrühren kann; derselbe muss vielmehr aus dem Schwefel der Eiweisskörper des Fleisches stammen. Die Entstehung von SH aus Taurin ist ohnehin äusserst unwahrscheinlich, weil der Schwefel darin in oxydirtem Zustande enthalten ist.

Das Grubengas entsteht bekanntlich auch aus vermodernden vegetabilischen Massen auf dem Boden von Sümpfen, aus denen es als sog. Sumpfgas emporsteigt. Wir wissen ferner, dass es besonders aus organischen Säuren durch trockene Destillation mit überschüssigen Basen neben CO_2 gewonnen werden kann, z. B. aus

Essigsäure Grubengas

$$C_4H_3O_3 + HO = C_2H_4 + 2CO_2.$$

Diese Entstehungsweisen des Gases machen es wahrscheinlich, dass es auch im Dickdarme solchen Processen seinen Ursprung verdankt, um so mehr, als *Planer* durch seine Versuche über Gasentwicklung aus menschlichen Faeces gezeigt hat, dass es darin neben wenig H mit viel CO_2 vermischt auftritt. Menschliche Faeces unter einer Glasglocke der weiteren Zersetzung überlassen entwickelten:

in 48 Stunden:	99,04	Vlm. pCt.	CO_2
	0,59	»	H
	0,10	»	C_2H_4
	Spuren		SH;

in 14 Tagen: 99,29 Vlm. pCt. CO_2
0,25 » H
0,18 » C_2H_4.

Die Hundefaeces entwickeln dagegen weder im Darme, noch ausserhalb niemals Grubengas, sondern immer nur CO_2, sehr wenig H und etwas SH. Selbst in den Dickdarmgasen eines Hundes, dem seit 8 Tagen der Mastdarm unterbunden war, war kein C_2H_4 enthalten. Da das Grubengas beim Hunde auch nach vegetabilischer Nahrung nicht auftritt, so muss sein Fehlen als eine Eigenthümlichkeit der Processe im Darme der Fleischfresser gedeutet werden. Beim Menschen und den Pflanzenfressern ist dieser Kohlenwasserstoff als Bestandtheil der Darmgase schon lange bekannt. *Chevreuil* fand ihn im Coecum und im Dickdarme, und *Regnault* sogar in der Ex- und Perspirationsluft.

Der äusserst widerwärtige Geruch der Faeces und der Dickdarmgase rührt weder von diesem Kohlenwasserstoffe, noch vom Schwefelwasserstoff her; er ist durch kein Absorptionsmittel zu entfernen, und verschwindet erst nach dem Verpuffen der Gase. *Liebig* hat darauf aufmerksam gemacht, dass Eiweisskörper beim Schmelzen mit Kalihydrat, besonders nach dem Auflösen der Masse in Wasser und nach dem Ansäuern unter Erwärmen einen sehr ähnlichen Geruch entwickeln.

Wenn die Gase im Dickdarme längere Zeit zurückgehalten werden, so vermindert sich ihr Volumen ebenso wie im Dünndarme, und es kann deshalb keinem Zweifel unterliegen, dass dieselben, soweit sie nicht direct oxydirbar sind, als solche wieder in der Ex- und Perspirationsluft erscheinen müssen. Hieraus erklären sich genügend die Befunde von *Regnault* und *Reiset* und von *Voit*, wonach der Wasserstoff auch zu den Ausscheidungsproducten des Thierkörpers gehört.

Druck von Breitkopf und Härtel in Leipzig.

Chemie der thierischen Säfte.

Da die Organismen durch nie ruhende Ausscheidungen von gasförmigen, flüssigen oder festen Stoffen fortwährend Gewichtsverluste erleiden und da sie ausserdem noch Arbeit leisten durch Bewegung oder Abgabe von Wärme, so würde das Leben von sehr kurzer Dauer sein, wenn nicht immer wieder neues Material, chemische Körper, von aussen zugeführt würden. Wir beobachten nun, dass die Organismen nicht allein an Gewicht nicht abnehmen, sondern, dass sie zeitweise sogar zunehmen, und im ungünstigeren Falle finden wir, dass das Gewicht sich gleich bleibt mit fast vollständiger Wahrung des Baues und der Zusammensetzung aller Theile. Dieses Resultat wird nur möglich durch die Aufnahme von Nahrung, welche ihrerseits wieder nur nutzbar wird durch die im vorigen Buche erörterten Verdauungsvorgänge, deren Endresultat die Beschaffung eines resorbirbaren Materiales ist. Andrerseits kann das Gleichgewicht des Thierkörpers, während sowohl innerlich als nach aussen bemerkbare Arbeit geleistet wird, nur erreicht werden, wenn das Ausgeschiedene dem Resorbirten entspricht.

Hier ist es nun die Aufgabe den Thierkörper in allen seinen Theilen kennen zu lernen, und die Aufgabe der physiologischen Chemie ist es, an der Hand der Erfahrungen, welche Anatomie und Physiologie gegeben, die Theile gesondert auf ihre chemische Zusammensetzung zu prüfen. Da die physiologische Chemie, wie die Physiologie eine angewandte Wissenschaft ist, so muss bei dieser Untersuchung wiederum ihr Zweck voranstehen, nämlich die Erklärung physiologischer Erscheinungen, der Leistungen des Thierleibes.

Fast sämmtliche Theile des Thierleibes sind bei den höheren Thierklassen durchsetzt von Canalsystemen, in welchen Flüssigkeiten bewegt werden. Ein Theil derselben ist wandungslos, er besteht aus Gewebslücken, welche an manchen Orten ihrer Kleinheit wegen auch für die besten Mikroskope an der Grenze des Wahrnehmbaren liegen. Diese sog. Saftcanälchen (*Recklinghausen*) communiciren mit etwas grösseren Spalträumen (*Ludwig*), welche ihrerseits zu feinsten Lymphgefässen führen, denen bereits eine selbständige, wenigstens aus Epithelien gebildete Wand (*Recklinghausen*) zukommt. Ein

anderer Theil der den Körper durchsetzenden Canäle stellt ein allseitig geschlossenes System dar, das mit den vorerwähnten, so weit bis heute unsere Kenntniss reicht, nur an wenigen Orten in offenem Zusammenhange steht. Dieses ist das Blutgefässsystem, in dessen venösen Theil die zu einem Rohre im Ductus thoracicus gesammelten Lymphgefässe der unteren Körperhälfte so wie die wenigen Stämme, welche alle übrige Lymphe aufnehmen, einmünden.

Die Inhalte der Röhrensysteme sind das Blut und die Lymphe.

Wenn nun eine Wechselwirkung zwischen Blut und Lymphe einerseits und den Geweben des Körpers andrerseits existirt, so müssen beide Flüssigkeiten den verschiedenen Bezirken des Canalgebietes, so weit dieselben in differenten Geweben liegen, entsprechend auch wechselnde Zusammensetzung haben. In der That sind diese Verschiedenheiten so in die Augen fallend, dass man die Lymphe zu scheiden gewohnt ist in Körperlymphe und Darmlymphe (Chylus), während man vom Blute dasjenige, welches ebenfalls nur Einem Organe entstammt, nämlich der Lunge, das arterielle Blut, dem venösen oder Körperblute gegenüberstellt.

Das Blut.

Obgleich der Inhalt der Blutgefässe venös und arteriell sein kann, und obgleich zweifelsohne nicht allein diese beide Blutarten ihrer Zusammensetzung nach zu trennen sind, sondern wahrscheinlich jedes einzelne Gewebe des Thieres dem Blute bei seinem Durchgange eine besondere, charakteristische Beschaffenheit ertheilt, so ist es doch zweckmässig zunächst das Blut im Ganzen zu betrachten, und von dem Materiale auszugehen, welches durch Oeffnen einer Vene oder Arterie jederzeit in ausreichender Menge zu erhalten ist.

Das Blut ist keine Flüssigkeit im gewöhnlichen Sinne des Wortes, sondern repräsentirt als Bestandtheil des Thierleibes sowohl eine Flüssigkeit, wie ein Gewebe. Ein grosser Theil des Blutes besteht aus festen Gewebselementen, den rothen und den farblosen Blutkörperchen, welche in der Flüssigkeit, dem Plasma, suspendirt sind. Eine erfolgreiche Untersuchung des Blutes ist deshalb nicht denkbar ohne vorherige Scheidung des Flüssigen und des Festen. Soweit eine mechanische Trennung in der Natur getrennter Theile möglich ist, soll diese dem Versuche chemischer Trennungen vorangehen.

Das Blutplasma.

Gewinnung. Da das Blut der meisten Thiere sehr bald nach dem Verlassen der Blutgefässe zu einer festen Masse gerinnt, und dieser Vorgang auf

der Ausscheidung eines festen Körpers aus der Flüssigkeit, eben dem Blutplasma beruht, so kann man ohne besondere Vorbereitungen wohl die vom Gerinnsel ausgestossene Flüssigkeit, das Blutserum, gewinnen, nicht aber das Plasma. Man wendet sich deshalb an solche Thiere, deren Blut so langsam gerinnt, dass man vorher die suspendirten Körperchen entfernen kann, oder man verhindert das rasch gerinnende Blut an dieser Umwandlung. *Joh. Müller* zeigte durch einen sehr einfachen Versuch, dass Froschblut direct aus den geköpften Thieren in Zuckerwasser von $\frac{1}{2}$ pCt. getropft, langsam genug gerinnt um das Abfiltriren der ziemlich grossen, festen Blutkörperchen mittelst grobporigen Papiers zu gestatten. Das Filtrat, aus einem Gemisch von Zuckerwasser und Plasma bestehend, ist fast farblos, zeigt unter dem Mikroskope keine geformten Bestandtheile, und verwandelt sich nach einiger Zeit in eine zitternde Gallerte, die sich erst später von einer Flüssigkeit (Serum) scheidet. So gering die Mengen des so erhaltenen Plasma's sind und welche Schwierigkeiten auch die Beimischung des Zuckers ihrer Untersuchung bereitet, so hat doch dieser einfache Versuch *Müller's* genügt alle früheren verworrenen Meinungen über das Wesen des Gerinnungsprocesses, den man zuvor in die Körperchen zu verlegen suchte, abzuschneiden.

Plasma aus Pferdeblut wird gewonnen durch Auffangen des Aderlassblutes in hohen, nicht über 5 Ctm. weiten, dünnwandigen Glascylindern, die schon vorher in einer Mischung von Eis, Wasser und Kochsalz etwas unter 0° abgekühlt, bereit gehalten werden. Bei dieser Temperatur gerinnt das Blut nicht; nach etwa einstündigem Stehen hat sich die Blutsäule in 3 Schichten getrennt, eine untere dunkelrothe undurchsichtige, welche etwas mehr als die Hälfte der Höhe der Säule bildet, eine mittlere graue undurchsichtige, etwa $\frac{1}{20}$ von der Ausdehnung der unteren betragend, und eine obere, durchsichtige bernsteingelbe Flüssigkeit. Diese Letztere ist reines Plasma, die mittlere Plasma mit farblosen Blutkörperchen, die untere wenig Plasma mit dichtgedrängten rothen Blutkörperchen durchsetzt.

Eigenschaften des Pferdeblutplasma's. Das Plasma bildet eine klebrige aber nicht fadenziebende Flüssigkeit, die sich in abgekühlten Gläsern umgiessen, auch durch ein kaltes Filter, obgleich langsam, filtriren lässt. Bei 0° bleibt das Plasma lange flüssig; bei wenigen Graden über 0° wird es jedoch bald fest, ohne anfangs an Durchsichtigkeit auffällig zu verlieren. Bei der Gerinnung in weiten Gefässen scheidet sich zuerst an der Oberfläche des Gerinnsels unter Bildung kleiner flacher Vertiefungen eine klare Flüssigkeit aus, das Serum, welches in der Regel keine weiteren Gerinnungen mehr darbietet. Solche Ausscheidungen von Serumtropfen werden später auch zwischen der Glaswand und dem Gerinnsel bemerkbar, als deren Folge die Loslösung des anfangs festhaftenden Gerinnsels von dem Gefässe eintritt. Während der Contraction des Gerinnsels nimmt die Ausscheidung des Serums fortwährend zu, die Oberfläche bildet eine grössere, flache Conca-

vität, und endlich schwimmt das fast undurchsichtige Gerinnsel als verjüngter Abguss des Sammelgefässes im Serum.

Diese Erscheinungen sind beim Gesammtblute im Wesentlichen dieselben, nur dass das Gerinnsel meist nicht farblos, sondern roth ist, weil es die ganze Menge der rothen, geformten Bestandtheile des Blutes einschliesst.

Da es das Plasma ist, welches im Blute gerinnt, so fällt die Frage der Blutgerinnung mit der des Plasma's zusammen.

Das merkwürdige Phänomen der Blutgerinnung, das seit den ältesten Zeiten die Aufmerksamkeit der Menschen gefesselt, verdient um so mehr eine eingehende Untersuchung, als analoge Vorgänge bei vielen andern thierischen Flüssigkeiten wiederkehren.

Wir finden das Blut nicht allein in andern Gefässen, als in denen, welche ihm der Thierkörper anweist, geronnen, sondern auch im Körper selbst unter gewissen Umständen, nämlich nach dem Tode, oder in solchen Körpertheilen, deren Gewebe durch äussere Eingriffe schon während des Lebens verändert wurden. Entweder ist es also die Berührung des Blutes mit anderen Dingen als den natürlichen Gefässwänden, welche es zum Erstarren bringt, oder es ist die Mortification der Letzteren selbst. Aeussere und innere Oberflächen des Thierkörpers, welche nicht aus den Geweben der Blutgefässe bestehen, haben denselben Einfluss auf das Blut. Zwar gerinnt ein Bluterguss in der Bauchhöhle oder irgend einer andern Höhle des Thierkörpers nicht so rasch wie ein Erguss auf die äussere Haut, in der Regel findet jedoch auch hier schon eine Ausscheidung von Gerinnseln statt, während das daneben in den Gefässen circulirende noch unverändert und flüssig ist. Augenscheinlich ist der Fall, in welchem das Blut oder das Plasma ausserhalb des Thierkörpers in indifferenten Gefässen von Glas oder Porzellan gerinnt, der einfachere; es wird deshalb leichter sein zu entscheiden, weshalb die Gerinnung erfolgt, als zu entscheiden, weshalb sie unter den zahllosen Einflüssen des lebenden Thierkörpers nicht erfolgt.

Das Fibrin.

Die feste Ausscheidung aus dem Plasma (Gerinnsel, Faserstoff, Fibrin) wird am reinsten aus Plasma gewonnen, durch Loslösen von den Gefässwänden, Zerschneiden und Auswaschen mit Wasser, bis zur vollständigen Entfärbung, oder durch Schlagen des Plasma's mit einem Fischbeinstäbchen, wobei sie sich in feinen Fasern ausscheidet, die mit Wasser gewaschen ebenfalls schneeweiss werden. In diesem Zustande unterscheidet sich das Fibrin von der ursprünglichen durchsichtigen Gallerte, welche das Plasma gleich nach der Gerinnung enthält, erheblich, denn seine wesentlichen Eigenthümlichkeiten bestehen jetzt in der Undurchsichtigkeit und der fasri-

gen Structur; auch ist augenscheinlich das Volumen vermindert. Während das Fibrin anfangs durchaus den Coagulationen gleicht, welche in beliebigen, hinreichend verdünnten, nicht sauer reagirenden Eiweisslösungen nach langsamem Erwärmen auf dem Wasserbade entstehen, unterscheidet es sich von diesen darin, dass es später aus dem gallertigen in den fasrigen Zustand übergehen kann. Mit Unrecht hat man aus dieser Veränderung auf eine zweite Coagulation des Faserstoffs geschlossen, indem der gallertige Zustand als halbflüssiger oder halbfester Aggregatzustand, der fasrige für den Ausdruck des vollkommen festen Zustandes gelten sollte. Es kann zwar nicht bezweifelt werden, dass der Gerinnungsvorgang im Plasma nicht momentan erfolgt, sondern Zeit genug beansprucht, um das gleichzeitige Bestehen bereits geronnener Substanz und noch gerinnbarer zu ermöglichen, allein, was sich anfangs und was sich später ausscheidet, ist stets von gleicher Beschaffenheit, unter gleichen Bedingungen zuerst gallertig, später undurchsichtig und fasrig. Wir können willkürlich das Fibrin sogleich fasrig ausscheiden, oder tagelang gallertig erhalten: das Erstere indem wir den Faserstoff durch Schlagen auf einem Stäbchen rasch sammeln oder indem wir das Plasma mit viel Serum verdünnen, das Letztere indem wir ihn in engen Gefässen sich ausscheiden lassen, ohne die Adhäsion des Gerinnsels an den Wänden zu stören.

Das Fibrin ist eine elastische Substanz, von viel vollkommenerer Elasticität, als irgend ein anderer bekannter fester Eiweisskörper, und hierauf beruht sein abweichendes Verhalten, das scheinbare Festerwerden. Ist es in grosser Menge ausgeschieden, so bildet es ein Netzwerk von Bändern Platten oder Fasern, welches in seinen Maschen das Serum enthält, das es nicht eher ganz auszupressen vermag, bis nicht die Adhäsion der festen Theile an den Gefässwänden gehoben ist. Unter Ueberwindung der eigenen Cohäsion stösst diese Masse nur an der Oberfläche etwas Serum aus. Sobald indessen die Adhäsion des Gerinnsels an den Glaswänden willkürlich beseitigt worden, kommt die Elasticität des vorher gespannten Körpers zur Erscheinung, und das Serum sickert überall hervor.

Dem natürlichen (unveränderten) Zustande entspricht also nicht das gallertige Fibrin, sondern nur das fasrige, das auch wirklich sofort auftritt, wenn keine äussern Umstände die Spannung der elastischen Masse verursachen: so beim Ausschlagen oder Schütteln, wobei jeder ausgeschiedene Antheil, in der Flüssigkeit frei beweglich, sogleich seine natürliche Form annimmt. Etwas ähnliches tritt ein, wenn Plasma das mit Serum mindestens 100 fach verdünnt worden, oder wenn irgend eine andere sehr schwach gerinnbare Flüssigkeit in der Ruhe Fibrin abscheidet. Hier scheidet sich der Körper gleich in langen feinen Fäden aus, welche von der Oberfläche und den Gefässwänden her die Flüssigkeit durchkreuzend, ihrer ausserordentlichen Dünne wegen bald zerreissen um dann in Folge ihrer Elasticität zu festen kurzen

Flocken zusammenzufallen. Es bedarf nur der Dehnung, um hieraus die ursprünglichen langen Fasern und deren Netze wieder herzustellen.

Man kann nicht eigentlich sagen, dass das Fibrin stets fasrig sei, sobald darunter eine Spaltbarkeit vorwiegend nach einer Richtung verstanden sein soll, denn diese Eigenschaft kommt nur demjenigen Fibrin zu, das durch Schlagen oder aus sehr verdünnten Lösungen gewonnen wurde, unzweifelhaft deshalb, weil die ganze Masse nur aus ursprünglich entstandenen Fasern zusammengesetzt ist. Das Fibrin hingegen, welches in grösserer Menge in der Ruhe sich ausscheidet, giebt nach dem Zerschneiden und Auswaschen Stücke, welche eher reinem Kautschuk zu vergleichen sind, den Niemand fasrig findet, obwohl es leichter ist ihn in lange Flocken zu zerpflücken, denn zu Würfeln oder kurzen Platten. Bei diesem Fibrin, wie beim Kautschuk ist es gleichgültig, in welcher Richtung die Spaltung vorgenommen wird. Also auch von einer Umwandlung der Fibringallerte zu parallelen Fasern kann füglich nicht die Rede sein, da die Producte, welche die Spaltung herstellt, schliesslich nur abhängig sind von der Art, in welcher sich der Körper von vornherein ausschied.

Die genannten Unterschiede erklären zugleich die sehr abweichenden Aussagen über die Gerinnungserscheinung unter dem Mikroskope. Während die Einen den Act zu charakterisiren suchen mit dem Anschiessen von feinen sich kreuzenden Fasern, reden die Andern von dem Auftreten von Pünctchen, oder von der sofortigen Bildung ganz homogener Substanz, welche erst nachträglich Streifung, Falten und dergleichen annehme. Das Alles wird zweifellos beobachtet, nur sind die verschiedenen Gerinnungsformen abhängig von der Menge des Fibrins, von der Geschwindigkeit der Ausscheidung und von der Gegenwart fester Theile in der Flüssigkeit vor der Gerinnung. Man kann im Allgemeinen sagen, dass relativ sehr geringe Fibrinmengen sich gleich in Fasern oder deren spinngewebeartigen Netzen ausscheiden, was auch für sehr langsam gerinnende Flüssigkeiten gilt, da dieselben mit der Ausscheidung einer relativ kleinen Menge beginnen, während rasch und reichlich gerinnendes Blut unter dem Deckglase ausgebreitet sogleich einen festen Kuchen bildet, in welchem höchstens nachträglich Streifen sichtbar werden.

Das Fibrin gehört zu den Eiweisskörpern und verhält sich zu den meisten Reagentien wie diese. Da es fest und in Wasser unlöslich ist, und da es sich als fester Körper ausscheidet aus einer Flüssigkeit, welche noch bedeutende Mengen anderer Eiweisskörper, nämlich diejenigen des Serums, in Lösung erhält, so kann nur von einem Vergleiche mit den coagulirten Eiweisskörpern die Rede sein.

Es ist unmöglich das Fibrin ganz frei von Aschenbestandtheilen zu erhalten, immer bleibt nach dem Glühen ein Rest, der Spuren von Schwefelsäure, etwas Phosphorsäure, Kalk und Magnesia enthält. Die Basen sind

darin in solcher Menge enthalten, dass das Kalksalz nur als $3CaO\ PO_5$, d. i. als unlösliches Salz vorkommen kann. Da man aus dem Fibrin, wie aus allen Eiweisskörpern durch Behandlung mit Kali und Ausfällen der Lösung, eine aschenfreie Eiweisssubstanz erhalten kann, die allerdings noch Schwefel aber keinen Phosphor enthält, so wird angenommen, dass der Phosphor im Fibrin nur Verunreinigung sei, entsprechend dem Gehalte an Asche. Man zählt deshalb nur den Schwefel mit zu den eigentlichen Bestandtheilen des Fibrins. Demnach enthält das Fibrin in 100 Th. C 52,6 — H 7,0 — N 17,4 — O 21,8 — S 1,2. — Hieraus geht hervor, dass die procentische Zusammensetzung des Fibrins von der anderer Eiweisssubstanzen nicht abweicht. Dennoch zeigt dasselbe sehr wesentliche Verschiedenheiten.

Ausser den schon erwähnten Unterschieden der Elasticität, besitzt das Fibrin den durch Hitze coagulirten Eiweisssubstanzen gegenüber eine viel grössere Löslichkeit, während es im Vergleich zu den in Wasser unlöslichen Körpern, nämlich dem durch Neutralisation gefällten Kalialbuminat oder dem Syntonin, bedeutend schwerer löslich ist. Am meisten gleicht das Fibrin dem von *Brücke* durch Einlegen des festen *Lieberkühn*'schen Kalialbuminats in sehr verdünnte Säure dargestellten Pseudofibrin, einer Substanz, welche auch durch langes Auswaschen der Kalialbuminatstückchen mit Wasser bis zum gänzlichen Schwinden des Alkali gewonnen wird. Das Pseudofibrin, das ähnliche Elasticität wie das Fibrin besitzt, und in verdünnten Säuren anfangs nur quillt, wie das Fibrin, ohne sich zu lösen, unterscheidet sich jedoch von dem Fibrin durch seinen gänzlichen Mangel an Aschenbestandtheilen und durch die sehr schwache Einwirkung auf Wasserstoffsuperoxyd, das vom Fibrin sehr energisch zersetzt wird. In Betreff der Löslichkeit steht es jedoch dem Fibrin sehr nahe.

In Salzsäure von 1—5 p. mille quillt das Fibrin zu einer glasartig durchsichtigen Masse auf, ohne sich zu lösen. Nach dem Auswaschen der Säure mit vielem Wasser, nach dem Neutralisiren derselben, oder durch blossen Zusatz eines Salzes wird die Quellung beseitigt, und die Masse nimmt mit dem ursprünglichen Volum auch die Undurchsichtigkeit wieder an. Ganz so verhält sich das Pseudofibrin. Nach tagelangem Stehen bei etwa 20°, in einigen Stunden bei 40°, und ziemlich rasch bei 60° löst sich das Fibrin in HCl von 0,1 pCt. mit Hinterlassung eines geringen Restes auf. Die entstandene Lösung enthält Syntonin, d. h. einen Eiweisskörper der durch Neutralisation in gallertigen Flocken ausfällt, die in Wasser unlöslich, sehr leicht löslich in ganz verdünnten Säuren, Alkalien und kohlensauren Alkalien sind. Auch das Pseudofibrin liefert unter denselben Verhältnissen Syntonin. In verdünnten Alkalien auch in Ammoniak löst sich das Fibrin besonders nach schwachem Erwärmen, eine Eigenschaft, die es mit allen coagulirten Eiweisskörpern theilt. Alle diese Lösungen des Fibrins gerinnen in der Hitze nicht, denn ihre Entstehung beruht eben nur auf der Umwandlung des Fibrins zu Ka-

lialbuminat oder zu Syntonin, welche beide in der Hitze nicht gerinnen. Während nun das Syntonin in Lösungen neutraler Alkali- oder Magnesiasalze ganz unlöslich ist, löst sich das ursprüngliche Fibrin darin ziemlich leicht, so z. B. in Kochsalzlösungen, in Lösungen von Kalisalpeter, von schwefelsaurem Natron von 6—10 pCt. Hierin beginnt die Lösung mit einer Quellung, welche leicht zu unterscheiden ist von der in Säuren, da das Fibrin nicht wie dort in vergrösserte, durchsichtige Klumpen übergeht, sondern zu einer schleimigen Masse wird, welche erst nach längerer Einwirkung homogen und filtrirbar ist. Bei + 10° C bedarf es 24—36 Stunden, bei 40° 1—2 Stunden zur Herstellung der Fibrinsalzlösungen. So viel bis jetzt bekannt ist, gerinnen dieselben nur bei verhältnissmässig hohen Temperaturen (60°) unter Abscheidung eines nun in Salzen nicht mehr löslichen Coagulats. Auch durch Säuren, selbst Essigsäure werden die Fibrinsalzlösungen gefällt. Wenn es demnach auch gelingt aus dem Fibrin wieder eine in der Hitze, wie gewöhnliches Eiweiss, gerinnbare Lösung herzustellen, so gelingt es doch nicht eine Lösung zu bereiten, aus der man wieder unverändertes Fibrin erhält.

Reines, ausgewaschenes Fibrin besitzt im hohen Grade das Vermögen Wasserstoffsuperoxyd zu zersetzen. Selbst in sehr verdünntem HO_2 überzieht sich das Fibrin sofort mit einer Schicht von Gasblasen, die aus reinem Sauerstoff bestehen. Hierbei wird das Fibrin, so viel man weiss, nicht verändert; das Wasserstoffsuperoxyd wird nur durch eine Contactwirkung, wie man sich ausdrückt, zerlegt. *Schönbein* hat versucht für dieses merkwürdige von *Thénard* entdeckte Factum eine Erklärung zu geben. Nach ihm ist das HO_2 eine Verbindung von HO mit Antozon (⊕), $= HO + ⊕$. Das Fibrin soll nun die Eigenschaft haben ⊕ in Ozon (⊖) zu verkehren, und da das an einem HO_2 Molecül entstandene ⊖ mit dem ⊕ des nächsten zu $⊖ + ⊕ =$ indifferentem O zusammentrete, komme es zur Entwicklung freien Sauerstoffs unter Bildung von HO. Das HO_2 als Antozonid aufgefasst, zeigt nicht die Reactionen des Ozons und der Ozonide, färbt z. B. eine Lösung von Guajacharz in Weingeist nicht blau. Man beobachtet nun allerdings, dass ein ungefärbtes Gemisch von HO_2 und Guajactinctur, sogleich beim Hineinwerfen von Fibrinflocken blau wird, so dass die blaue Farbe zuerst recht eigentlich im Fibrin auftritt. Dennoch geht die *Schönbein*'sche Erklärung nicht über die früheren hinaus, sie führt vielmehr zu der noch weit räthselhafteren Annahme, dass aus dem Antozon wiederum durch Contact mit dem Fibrin, ein anderer Körper, das Ozon werde. Immerhin sind diese Thatsachen wichtig, da das Fibrin, wie schon *Thénard* wusste, sich hierin von fast allen andern Eiweisskörpern unterscheidet. Nach *A. Schmidt's* und *Giannuzzi's* Beobachtungen besitzen zwar andere Eiweisskörper auch in geringem Grade das Vermögen HO_2 zu zersetzen, allein so unabhängig von der Reaction der Flüssigkeit und mit solcher Energie wirkt keiner. Das *Brücke*'sche Pseudofibrin wirkt ebenfalls, wenn auch schwach zersetzend auf HO_2, jedoch nur

unter der Voraussetzung, dass keine Spur von Säure vorhanden ist. Bei 66° C vermindert sich die Zersetzungsfähigkeit des Fibrins für HO_2 etwas; um sie ganz zu heben ist jedoch mindestens 1stündiges Erwärmen auf 72° C erforderlich.

In Wasser von 72° C erleidet also das Fibrin eine Veränderung. Dieselbe ist leicht kenntlich an der Schrumpfung. Gleiches geschieht beim Aufbewahren von Fibrin unter Alkohol, wodurch ebenfalls die Wirkung auf HO_2 vernichtet wird. So behandeltes Fibrin verhält sich dann dem in der Hitze coagulirten Eiweiss wirklich analog, es ist in Salzen nicht mehr löslich, auch in verdünnten Säuren löst sich bei 60° kaum mehr etwas, und nur die Löslichkeit für Alkalien ist noch zu constatiren.

Warum scheidet sich Fibrin aus dem Plasma aus?

Man hat vielfach versucht sich eine Vorstellung darüber zu machen, wie das Fibrin im Plasma enthalten sei, und besonders die Bemühungen darauf gerichtet aus dem Plasma eine Substanz zu gewinnen, welche wieder gelöst, sich zum zweiten Male als Gerinnsel ausscheide. *Joh. Müller* fand, dass filtrirtes Froschblutplasma mit Aether Flocken ausschied, was das Serum niemals thut, allein es gelang ihm nicht aus den Flocken wieder eine gerinnbare Flüssigkeit zu erhalten. Nach *Denis* gelingt es dagegen aus menschlichem Aderlassblut, das man sogleich in eine grosse Menge concentrirter Lösung von schwefelsaurem Natron hat fliessen lassen, durch Abgiessen ein Plasma zu gewinnen, aus welchem gepulvertes Kochsalz im Ueberschuss eine weisse, flockige Substanz ausscheidet, die mit gesättigter Kochsalzlösung ausgewaschen und schliesslich vom Filter in verdünnter Kochsalzlösung gelöst, sich später als Fibrin ausscheidet.

Bei einiger Ueberlegung der Sache findet sich, dass es etwas Paradoxes hat, im Plasma einen Körper anzunehmen, der durch die sonderbare Eigenschaft charakterisirt wäre, sich aus seiner Lösung auszuscheiden. Da das Plasma keineswegs als eine übersättigte Lösung anzusehen ist, besonders nicht in Betreff des Fibrins, von welchem es nur etwa 1 pCt. ausscheidet und da Serum sowohl wie das Plasma, so weit bis jetzt bekannt, niemals Fibrin wieder auflösen können, so lag eine andere, besonders von *Virchow* betonte Hypothese näher, die nämlich, dass das Plasma überhaupt kein Fibrin enthalte und dass es überhaupt kein Fibrin in Lösung gebe, sondern nur eine fibrinbildende Substanz, ein Fibrinogen. Diese Hypothese hat in so weit neugefundenen Thatsachen gegenüber Stich gehalten, als in der That aus dem Plasma Substanzen gewonnen wurden, welche selbst nicht Fibrin sind, dennoch aber Fibrin bilden, und nach deren Entfernung das Plasma die Eigenschaft zu gerinnen einbüsst. *Brücke* stellte zunächst fest, dass das Fibrin mit Nothwendigkeit hervorgehen müsse aus Körpern, die schon im Plasma als Eiweisssubstanzen enthalten und aus demselben als in der Hitze coagulirtes Eiweiss zu gewinnen sind. Indem *Brücke* das Plasma

unter Zusatz von etwas Essigsäure flüssig erhielt, und dann alles Eiweiss durch Sieden mit Wasser zum Gerinnen brachte, bekam er ein Coagulat, dessen Gewicht genau so viel betrug, als das des in der Siedehitze coagulirten Albumins aus dem Serum einer gleichen Menge Plasma plus dem daraus zuvor durch Schlagen gewonnenen Fibrin. Die weiteren hier folgenden Thatsachen sind fast sämmtlich von *A. Schmidt* entdeckt.

Fibrinogene und Fibrinoplastische Substanz.

Die fibrinoplastische Substanz. (*Schmidt's Globulin*, **Paraglobulin.**) Dieser Körper wird aus dem Plasma gewonnen durch Verdünnen mit dem mindestens 10fachen Volumen eiskalten Wassers und Einleiten von Kohlensäure bis zur deutlich flockigen Fällung. Nach dem Abfiltriren des Niederschlages wird eine Flüssigkeit erhalten, welche kein Fibrin mehr ausscheidet. Da die fibrinoplastische Substanz oder das Paraglobulin nicht dem Plasma ausschliesslich angehört, sondern auch im Serum in beträchtlicher Menge vorkommt, und ferner einen Bestandtheil der meisten Flüssigkeiten und Organe bildet, so ist es zweckmässiger, dasselbe aus einem bequemeren Materiale, besonders aus Blutserum darzustellen. Die Methode besteht immer in starkem Verdünnen mit Wasser, Einleiten von CO_2 oder Zusatz minimaler Mengen sehr verdünnter Essigsäure, bis zur Erhaltung einer kaum mehr wahrnehmbaren alkalischen Reaction. Der Niederschlag bedingt anfänglich nur eine milchige Trübung, später bilden sich Flöckchen, die sich als eine pulverförmige, leicht aufzurüttelnde Masse zu Boden lagern. Auf einem Filter gesammelt und mit CO_2haltigem Wasser ausgewaschen, zeigt dieselbe folgende Eigenschaften: Sie ist unlöslich in reinem luftfreien Wasser, löst sich aber beim Schütteln mit Luft und besonders beim Durchleiten von reinem Sauerstoff zu einer kaum opalescirenden Lösung auf; CO_2 fällt sie aus dieser Lösung. In äusserst verdünnten Alkalien, kohlensauren Alkalien, auch in schwachen Chlornatriumlösungen, sowie in verdünnten Säuren ist die Substanz löslich; bei genauer Neutralisation fällt sie wieder aus, aus den alkalischen Lösungen auch durch überschüssige CO_2. Keine der Lösungen gerinnt in der Hitze; nach *A. Schmidt* erzeugt selbst Alkohol keine Fällung, obwohl die Substanz darin ganz unlöslich ist. Wird die einmal ausgeschiedene Substanz jedoch mit Wasser auf etwa 60° erhitzt, so wird sie unlöslich für sehr verdünnte Säuren und Ohaltiges Wasser. Unter Alkohol aufbewahrt bleibt sie dagegen löslich. Gegen concentrirte Säuren, Metallsalze etc. verhält sich der fibrinoplastische Körper, wie alle Eiweisssubstanzen. Augenscheinlich stimmt derselbe in seinen Eigenschaften am meisten überein mit dem Globulin, das *Berzelius* aus dem Blute darstellte, so wie mit dem Globulin der Krystalllinse. Nur darin weicht er jedoch von dem Globulin

ab, dass er nach *A. Schmidt* durch Sieden der Lösung in lufthaltigem Wasser, so wie durch Alkohol nicht gefällt wird. Aus diesen Gründen bezeichnen wir ihn von jetzt an als Paraglobulin.

Charakteristisch ist vor Allem das Verhalten dieses Körpers zu einigen Körperflüssigkeiten, z. B. zur Hydrocele-, Pericardial-, Pleura- und Peritoneal-Flüssigkeit. Solche Flüssigkeiten pflegen in der Regel keine, oder nur schwache Gerinnsel nach längerer Zeit abzusetzen: mit Paraglobulin versetzt gerinnen sie fast augenblicklich zu festen Massen.

Wenn das Plasma von diesem Körper befreit ist, so gerinnt es nicht mehr. Dies liegt weder an der grossen Verdünnung, welche es bei dem Verfahren erlitten, noch an dem Einflusse der CO_2, denn wenn man beide Momente durch Concentriren im Vacuum entfernt, so gerinnt es gleichwohl nicht. Andererseits hindert die Verdünnung ohne CO_2 die Gerinnung nicht, sondern beschleunigt sie. Das Plasma wird nun aber sofort wieder gerinnbar, scheidet Fibrin ab, so wie man das Paraglobulin wieder zusetzt, entweder nach bereits bewerkstelligter Lösung desselben, oder indem man durch Einleiten von O Sorge trägt, die Lösung der gefällten Substanz wieder zu bewirken. Ist endlich das vom Niederschlage abfiltrirte Plasma unter der Luftpumpe auf sein ursprüngliches Volumen zurückgelangt, so löst es die auf dem Filter gesammelte Substanz leicht wieder auf, und gerinnt dabei genau so, wie gewöhnliches Plasma.

Die fibrinogene Substanz. (*Fibrinogen.*) Da es nur einige eiweisshaltige Flüssigkeiten im Thierkörper giebt, welche auf Zusatz von Paraglobulin Fibrin ausscheiden, und unter diesen vor Allem das Blutplasma, so erhellt, dass das Paraglobulin nicht aus jeder beliebigen Eiweisslösung Fibrin ausfällt, sondern dass es dazu eines zweiten besonderen Körpers bedarf. Dieser ist das Fibrinogen.

Zur Darstellung des Fibrinogens dient entweder das seines Paraglobulins beraubte Plasma oder eine der vorhin genannten unter pathologischen Verhältnissen sich oft recht reichlich bietenden Flüssigkeiten. Das Verfahren ist genau dasselbe, wie bei der vorigen Substanz, nur muss die Verdünnung noch weiter getrieben werden, und der CO_2 Strom etwas länger dauern. Bei Anwendung von Essigsäure zur Ausfällung bedarf es genau neutraler Reaction. Der entstehende Niederschlag ist von dem des Paraglobulins sehr verschieden; anfangs kommt es nur zu einer milchigen Trübung und Bildung eines schwer zu zerstörenden Schaumes an der Oberfläche, und beim Schwinden der Trübung pflegt sich ohne deutliche Flockenbildung, gleich ein klebriger, fest an den Wänden und am Boden der Gefässe haftender Niederschlag abzusetzen. Auch mikroskopisch erscheinen beide Niederschläge nicht gleich, das Fibrinogen bildet fest zusammenhängende aus Krümeln gebildete Rollen, das Paraglobulin nur Körnchen, die keine Neigung zur Aneinanderlagerung haben. In Folge seiner Klebrigkeit ist das Fibrinogen schlecht filtrirbar, man

reinigt es besser durch Abgiessen der Flüssigkeit, und Uebergiessen und Schwenken mit CO_2haltigem Wasser.

Ein zweites Darstellungsverfahren des Fibrinogens beruht auf der Ausscheidung durch Gemische von Alkohol und Aether. Obgleich absoluter Alkohol allein hierzu genügt, scheint doch ein Gemisch von 3 Th. Alkohol und 1 Th. Aether vorzuziehen, da es in geringerer Menge den Zweck erfüllt. Auch Aether allein ist brauchbar, wie aus den jetzt durch *A. Schmidt* erklärten Versuchen *Joh. Müller's* hervorgeht. Das Fibrinogen scheidet sich bei vorsichtigem Zusatze dieser Mischung entweder als flockiger Niederschlag, oder als eine Gallerte aus, die sich nachträglich in klebrigen Häuten der Glaswand anlegt.

In Bezug auf die Löslichkeit, Gerinnbarkeit, das Verhalten zu Reagentien etc. gilt von dem Fibrinogen genau das Nämliche, wie vom Paraglobulin. Beide Körper gleichen sich chemisch beinahe völlig, nur scheint das Fibrinogen von den Lösungs- und Fällungsmitteln mehr zur Erreichung desselben Erfolges zu bedürfen. Als ein kleines unterscheidendes Merkmal mag angeführt werden, dass der Niederschlag, welchen Kupfervitriol in der Lösung erzeugt, nur beim Fibrinogen im Ueberschuss des Reagens unlöslich ist. In der Wirkung auf HO_2 scheinen beide Körper untereinander sowohl, wie mit dem Fibrin übereinzustimmen. Besonders das Fibrinogen zersetzt HO_2 so leicht, wie Fibrin selbst, und büsst dieses Vermögen ebenfalls erst bei 72° C ein.

Ein Zusatz des Fibrinogens zu Blut- oder Plasma-Serum ertheilt demselben die Fähigkeit zu gerinnen, während das vom Fibrinogen abfiltrirte Plasma gar nicht mehr gerinnt, auch nicht, wenn fibrinoplastisches Paraglobulin zugesetzt wird.

Die Ausscheidung des Fibrins. Nach der *Schmidt*'schen Entdeckung zweier Fibringeneratoren sind die älteren Beobachtungen von *Denis* dahin zu deuten, dass durch Salzzusätze zum ungeronnenen Aderlassblute nur eine Abscheidung der noch unverbundenen Körper erzielt wurde, die sich erst nachträglich zur Bildung von Fibrin vereinigen konnten. Wenn nun das Fibrin im Plasma und anderen wie Blut gerinnenden Flüssigkeiten, entsteht aus einer Verbindung der fibrinoplastischen Substanz mit der fibrinogenen, so muss man künstlich Fibrin erzeugen können mittelst dieser Körper unter Ausschluss aller übrigen Eiweisskörper des Plasma's. Und diese künstliche Darstellung des Fibrins ist möglich, sie gelang schon *A. Schmidt*, wenn auch nicht ausnahmslos. Zu dem Ende wird sowohl das Fibrinogen, wie das Paraglobulin in sehr verdünntem Alkali (von kaum erkennbarer alkalischer Reaction) gelöst, beide Lösungen gemischt und bei etwa 20° C der gegenseitigen Einwirkung überlassen. Im günstigen Falle bildet sich nach einigen Stunden eine Fibringallerte, die sich beim Umschütteln zu festen Flocken zusammenzieht. Nach *Schmidt's* Erfahrungen missglückt dieser

Versuch oft; denn die wiederholte Lösung und Ausfällung scheint den Substanzen das ihnen ursprünglich eigene Vereinigungsbestreben zu rauben, und endlich sind augenscheinlich die zweckmässigsten Lösungsmittel noch nicht gehörig gesucht.

Ein von *Hoppe-Seyler* angegebenes Verfahren pflegt gewöhnlich gute Erfolge zu geben: Einer der Körper wird nur in wenig Wasser vertheilt, der andere aus seiner Lösung durch Eintragen von feingepulvertem Kochsalz ausgeschieden, abfiltrirt, und der noch salzhaltige Filterrückstand mit dem in Wasser aufgeschwemmten Körper innig gemengt. Durch das noch vorhandene Chlornatrium werden jetzt beide Körper aufgelöst, um alsbald zu einem unlöslichen Gerinnsel von Fibrin zusammenzutreten. Damit das Gerinnsel reichlich und derb ausfällt, ist es erforderlich im Verhältniss zur Flüssigkeit viel Fibrinogen zu nehmen, da es nur sehr geringer Mengen des Paraglobulins bedarf um dasselbe auszuscheiden. Die Menge der Substanzen, besonders der Letzteren ist auch von Einfluss auf die Gerinnungs z e i t.

Das künstlich erzeugte Fibrin unterscheidet sich in keinem Puncte von dem natürlichen.

Die Frage, warum das Plasma gerinnt, warum sich Fibrin daraus ausscheidet, wäre also in sofern gelöst, als man nun weiss, dass darin zwei Körper enthalten sind, aus deren Vereinigung das Fibrin hervorgeht. Damit aber diese Vereinigung stattfinde, sind verschiedene Bedingungen erforderlich, welche zufällig im gewöhnlichen Verlaufe der Dinge gegeben sind, wenn man das Blut aus der Ader lässt. Unter diesem Gesichtspuncte ist es vom besonderen Interesse nun auch die künstlichen Bedingungen kennen zu lernen, unter welchen diese Vereinigung n i c h t erfolgt, unter welchen also Blut oder Plasma flüssig bleiben.

1) Man kann das Plasma durch Frieren fest werden lassen, und findet es nach dem Wiederaufthauen noch flüssig. Es scheint selbst, als ob eine Temperatur von etwa 0° geeignet sei das Plasma bis ins Unbegrenzte flüssig zu erhalten. Mit steigender Temperatur nimmt dagegen die Gerinnungszeit fortwährend ab, so dass sie bei der Temperatur des Thierkörpers und etwas drüber äusserst kurz wird. Durchaus das nämliche beobachtet man an Gemischen von Fibrinogen und Paraglobulin oder an den leichter herzustellenden Gemischen von sog. fibrinösen (fibrinogenhaltigen) Transsudaten mit Paraglobulin oder Gemischen von Serum mit Fibrinogen, oder, was noch einfacher und ebenso beweiskräftig ist, an Mischungen von Serum und jenen Transsudaten. Steigt indessen die Temperatur über 50° C, so hört die Fibrinbildung ganz auf, da beide Generatoren in dieser Temperatur ihre specifische Energie verlieren, ohne übrigens dabei zunächst eine Veränderung ihres chemischen Verhaltens, soweit es durch die oben genannten Reactionen angezeigt wird, zu erfahren.

2) Zusätze kleiner Mengen Säure oder von Alkalien, kohlensauren Al-

kalien und Ammoniak verhindern die Bildung des Fibrins. Es genügt nur so viel Essigsäure zuzusetzen, dass gerade ausgesprochen saure Reaction entsteht, um die Gerinnung völlig zu verhindern. Dies steht im Einklange mit dem Unvermögen der *Schmidt*'schen Körper in saurer Lösung aufeinander zu wirken. Wird die Säure durch irgend ein Alkali wieder neutralisirt, selbst bis zur schwach alkalischen Reaction, so tritt Gerinnung ein, während ein Ueberschuss der Letzteren die Gerinnung wieder hemmt. Genau so verhalten sich die künstlich bereiteten gerinnbaren Gemische. Bei diesen Versuchen ist darauf zu achten, dass weder der Alkali- noch der Säureüberschuss ein gewisses Maass überschreite, da sonst eine dauernde Vernichtung zunächst der specifischen Eigenschaften, später der sonstigen chemischen Beschaffenheit (Umwandlung in Kalialbuminat oder Syntonin) in den Fibringeneratoren Platz greift.

3) Auch neutrale Alkalisalze, Chlornatrium, Chlorkalium, Kalisalpeter, essigsaures Natron, borsaures Natron etc. verzögern die Gerinnung des Plasma's merklich, ganz so wie in künstlichen fibringebenden Mischungen. Mittelst schwefelsaurer Magnesia ist man z. B. im Stande aus Plasma eine Flüssigkeit herzustellen, welche bei 15° C in 12, 24, 36 Stunden etc. gerinnt, je nach den relativen Mengen der Salzlösung und deren Concentration. Solche Mischungen (3 Th. Plasma + 1 Th. Salzlösung aus 1 Th. $MgO\ SO_3$ in $3\frac{1}{2}$ Th. HO, mit 8 Th. HO verdünnt) dienen zugleich vortrefflich als Reagens für Paraglobulin, denn die Salzmenge, welche ausreicht die Wirkung der im Plasma enthaltenen Quantität dieses Körpers innerhalb eines langen Zeitraumes zu verhindern, genügt nicht einen grossen Ueberschuss unwirksam zu machen. Gegen überschüssiges Serum verhalten sie sich deshalb wie ein fibrinogenes Transsudat ohne Salzzusatz.

4) Grosser Reichthum des Plasma an CO_2 oder Einleiten dieses Gases verzögert die Gerinnung gleichfalls, doch keineswegs so sehr, wie die vorgenannten Mittel. Das CO_2haltige Plasma ist entweder sogleich trübe oder es giebt beim Verdünnen mit Wasser einen starken Niederschlag von Paraglobulin. Wahrscheinlich beruht die gerinnunghemmende Wirkung der CO_2 auf der Ausfällung dieses Körpers, der, um wirksam zu sein, eben gelöst sein muss.

5) Zufuhr von O, Berührung mit atmosphärischer Luft, und was vielleicht im Grunde auf dasselbe hinauskommt, Schütteln oder Schlagen des Plasma's, befördern die Gerinnung, kürzen die Zeit ihres Eintritts ab. Man beobachtet dasselbe bei der Darstellung des künstlichen Fibrins, und die Ursache liegt wahrscheinlich nnr in der vollkommenen Lösung der Fibringeneratoren, welche sich im natürlichen Plasma stets innerhalb einer CO_2-reichen Flüssigkeit befinden, deren CO_2 Gehalt durch Schütteln mit Luft abnimmt.

Die von *Richardson* ausgesprochene Behauptung, dass das Blut gerinne, weil es Ammoniak an die Atmosphäre abgiebt, ist aus drei Gründen unrichtig. Erstens giebt das Blut während der Gerinnung kein Ammoniak ab, zweitens gerinnt es noch, wenn es mit sehr wenig Ammoniak versetzt wird, drittens gerinnt es auch unter Umständen unter denen es kein NH_3 verlieren kann, z. B. nach directem Auffangen aus der Arterie über Quecksilber. Hinsichtlich des ersten Grundes ist zu bemerken, dass im Blute leicht ein Millionteil Ammoniak oder kohlensaures Ammoniak nachgewiesen werden kann. Aus den übereinstimmenden Beobachtungen von *Thiry*, *Strauch* und dem Verfasser geht hervor, dass gerinnendes Blut selbst bei einer Temperatur von 40° kein Ammoniak verliert, und weder an das Vacuum, noch an durchgeleiteten reinen Wasserstoff eine Spur mittelst des empfindlichen *Nessler*'schen Reagens nachweisbaren Ammoniaks abgiebt. Das genannte Reagens besteht aus einer Mischung von 2 Gr KaI., 5 Cub. Cent. HO mit HgI gesättigt + 20 Cub. Cent. concentrirter KaO Lösung. Jedes Ammoniaksalz wird von demselben zersetzt unter Abscheidung eines braunen Niederschlages von Iodquecksilberammonium.

Ueber den chemischen Vorgang bei der Bildung von Fibrin aus Paraglobulin und Fibrinogen kann man sich vor der Hand kaum eine Vorstellung machen, weil allem Anschein nach ausserordentlich wenig Paraglobulin erforderlich ist um eine relativ bedeutende Menge Fibrinogens in Fibrin zu verwandeln. Bemerkenswerth ist die von *A. Schmidt* constatirte Zunahme der alkalischen Reaction des Plasma's während der Gerinnung. Man beobachtet dasselbe Phänomen bei der künstlichen Gerinnung fibrinogener Flüssigkeiten durch Zusätze von wenig Serum oder Paraglobulin, ja man sieht in diesen die alkalische Reaction selbst auftreten, wenn sie zuvor ganz genau neutralisirt wurden. *A. Schmidt* stützt auf diese Erfahrungen die Hypothese, dass die beiden Fibringeneratoren nach Art schwacher Säuren eine gewisse Menge Alkali binden. Jede der Lösungen für sich besitzt ihre eigene schwach alkalische Reaction; werden beide vermischt, so verbinden sich die Körper zu Fibrin, welches das Alkali nicht mehr bindet, und die alkalische Reaction der Flüssigkeit, d. h. des Serums, nimmt zu. Der Vorgang liesse sich vergleichen mit dem bei der Vermischung von Thonerdekalilösung und kieselsaurem Kali. Während sich hier kieselsaure Thonerde ausscheidet, nimmt die alkalische Reaction der Flüssigkeit ebenfalls zu, weil der ausgeschiedene unlösliche Körper kein Kali mehr bindet.

Es steht nun zweifellos fest, dass das Blut, um zu gerinnen, weder etwas zu verlieren noch aufzunehmen braucht, und andererseits kann behauptet werden, dass alle gröberen und in die Augen springenden Bedingungen, durch welche sich das circulirende Blut vor dem gelassenen auszeichnet, wie die Bewegung, annähernde Erhaltung constanter Temperatur, für die Frage völlig irrelevant sind. Am besten lehrt dies folgender einfache Versuch. Man füllt eine gewöhnliche Absorptionsröhre mit Quecksilber, dreht sie in der Quecksilberwanne um, umgiebt sie mit einer weiten Röhre, welche bestimmt ist Wasser von der Temperatur des Thierkörpers (37° C.) aufzunehmen, und lässt nun durch einen Kautschukschlauch Blut aus der Arterie eines Hundes im Absorptionsrohr aufsteigen. Um eine starke Bewegung des

Blutes zu ermöglichen, lässt man zuvor einige kurze Glasstäbe in das Rohr emporsteigen. Wenn nun das Blut bewegt wird, die Temperatur einige Zeit constant bleibt, auch keine Luft zutreten kann, und dennoch nach einigen Minuten die Glasstäbe mit Fibrin bedeckt sind, so zeigt dies, dass keiner der denkbaren geänderten äusseren Umstände im Stande ist, für sich oder mit den übrigen vereint die Gerinnung zu hindern. Die Wirkung der beiden Fibrinfactoren aufeinander tritt vielmehr mit derselben Unfehlbarkeit ein, mit welcher sich z. B. aus Speichel und Stärke Zucker bildet, und räthselhaft bleibt es vor der Hand nur, weshalb sie im Körper dennoch nicht eintritt, eine Frage, welche später erörtert werden soll.

Das Serum.

Das Serum ist Plasma minus Fibrinogen.

Gewinnung. Um Serum zu gewinnen, das für alle die Chemie des Blutes betreffenden Fragen tauglich ist, sollte nie anderes Material als das reine Plasma benutzt werden. Aus diesem ist das Serum leicht zu erhalten, indem man das Fibrin ausschlägt, oder sich freiwillig ausscheiden lässt. Für viele Untersuchungen ist jedoch ein Serum brauchbar, das aus dem Gesammtblute abgeschieden wurde, wobei hauptsächlich zu beachten ist, dass keine rothen Körperchen und auch kein gelöster Blutfarbstoff in die Flüssigkeit übertrete. Bei Verwendung arteriellen Blutes, womit die Gläser bis dicht unter den Stopfen anzufüllen sind, gelingt die Abscheidung eines reinen, klaren, von allen geformten Bestandtheilen völlig freien Serums sehr gut.

Das Serum ist wie das Plasma bei manchen Thieren etwas gefärbt, beim Pferde bernsteingelb, beim Menschen etwas grünlichgelb, ebenso beim Hunde, beim Kaninchen fast farblos. Nach reichlicher Fettnahrung kann es, und diess gilt auch vom Plasma, stark milchig sein, in diesem Falle setzt sich nach einiger Zeit an der Oberfläche eine rahmartige Schicht ab, in welcher zahlreiche sehr feine Fettkörnchen, neben einzelnen grösseren Fetttröpfchen zu erkennen sind. Die Reaction des Serums ist immer stärker alkalisch, als die des Plasma's.

Die Eiweisskörper des Serums.

Das Paraglobulin. Bei der Gerinnung des Fibrins wird nur das Fibrinogen in ganzer Menge ausgeschieden, während ein beträchtlicher Ueberschuss von Paraglobulin im Serum zurückbleibt. Man erhält dasselbe durch Verdünnen mit Wasser und Einleiten von Kohlensäure. Ein Theil scheidet sich indessen, der ursprünglich im Serum schon vorhandenen CO_2

wegen, gleich beim Verdünnen aus. Da das Paraglobulin wie das Globulin der Krystalllinse und wie das Natronalbuminat oder Caseïn auch durch genaues Neutralisiren mit anderen Säuren ausfällt, so hielt *A. Schmidt* Blutserum-Globulin und sog. Serumcaseïn für identisch. Dies ist jedoch nicht richtig, ja es kann selbst zweifelhaft sein, ob die ganze Menge der CO_2-Fällung Paraglobulin ist, oder ob nicht ein Theil davon immer noch aus specifisch unwirksamem Globulin besteht, einem Körper, der zweifellos im Organismus existirt.

Natronalbuminat (Serumcaseïn (*Panum*)). Dieser Körper existirt in jedem Serum unabhängig vom Paraglobulin. Das Kalialbuminat wird nämlich nicht gefällt durch CO_2, wohl aber durch genaue Neutralisation mit Essigsäure oder anderen Säuren, im Serum selbst nach schwachem Ansäuern. Wenn aus 10fach verdünntem Serum das Globulin mit CO_2 vollständig ausgefällt worden ist, so dass auch bei weiterem Verdünnen und Einleiten von CO_2 keine Trübung mehr entsteht, so fällt eine Spur Essigsäure noch einmal einen weissen, pulvrigen Körper aus, der in O haltigem Wasser unlöslich ist, sich sehr langsam in neutralen Alkalisalzen, leicht in verdünnten Säuren und Alkalien auflöst. *Panum* hat freilich auch den Körper, der durch blosses Verdünnen des CO_2 haltigen Serums ausfällt, für Serumcaseïn gehalten, allein man hat diesen Körper (Globulin) in Abzug zu bringen, um zu dem wirklichen Serumcaseïn, d. i. dem Natronalbuminat zu gelangen.

Das Kalialbuminat, welches sich der Natronverbindung analog verhält, wurde zuerst von *N. Lieberkühn* genauer untersucht. Zur Darstellung desselben könnte man sich seines natürlichen Vorkommens in der Milch bedienen, da das sog. Caseïn mit diesem Albuminate identisch ist. Die Schwierigkeit jedoch, es aus der Milch rein, besonders frei von Fett, zu erhalten und die Unmöglichkeit es aus Blut oder Organen in zureichender Menge zu gewinnen, lassen die künstliche Darstellung des Körpers vorziehen. Man kann dazu jede natürlich vorkommende Eiweisssubstanz wählen, am zweckmässigsten das Weisse aus Hühnereiern. Dasselbe wird zur Befreiung von Membranen mit der Scheere fein zerschnitten, heftig mit Luft geschüttelt, damit die Membranrudimente mit dem Schaume an die Oberfläche steigen, dann durch Leinen filtrirt, und so lange mit concentrirter Kalilauge versetzt, bis es zu einer festen, elastischen Gallerte gesteht. Nach dem Zerschneiden in kleine Stücke, lange mit kaltem Wasser gewaschen, wird es völlig farblos, und die alkalische Reaction nimmt immer mehr ab. Ist man bei dem Puncte des Auswaschens angelangt, bei welchem die durchsichtigen Stücke an den Kanten milchweiss zu werden beginnen, so hat man ein Präparat von nahezu constantem Kaligehalt, das in kaltem Wasser kaum löslich ist, und demselben auch nur nach längerem Stehen alkalische Reaction ertheilt; ein auf rothem Reagenspapier zerdrücktes Stück erzeugt jedoch sogleich einen sehr deutlich blauen Fleck. Indessen ist auch diese Reaction durch tagelanges

Extrahiren mit kaltem Wasser zu beseitigen. Nach so langem Waschen werden die Stückchen jedoch sehr undurchsichtig, völlig unlöslich selbst in siedendem Wasser und verhalten sich dann wie Pseudofibrin. Bei Erhaltung sehr geringen Alkaligehaltes bilden die Stückchen mit siedendem Wasser eine schwach alkalische, beim Erkalten klar bleibende Lösung, die auch durch Alkohol nicht getrübt wird. Die alkalischen Stückchen können selbst in siedendem Alkohol gelöst werden. Aus der alkoholischen oder wässrigen Lösung mit der gerade hinreichenden Menge Essigsäure gefällt, entsteht ein feinpulvriger weisser Niederschlag, der frei von Kali ist und das reinste Albumin vorstellt, welches man kennt. *Lieberkühn* fand darin C. 53,33 — H. 7,08 — N. 15,74 — O. 22,02 — S. 1,83 pCt. Der Schwefel kann aus diesem Albumin nicht durch siedende Kalilauge abgespalten werden, ist also nicht durch Kochen mit Kali und Bleisalzen an der Schwefelbleireaction zu erkennen, sondern nur durch Verbrennen mit Salpeter, wobei schwefelsaures Kali entsteht. Wird die alkoholische Lösung des Kalialbuminats mit Aether gefällt, so entsteht ein andrer Niederschlag, der so lange für siedenden Alkohol und Wasser löslich bleibt, als er nicht getrocknet wurde. Der Kaligehalt dieses Körpers scheint constant zu sein, so dass sich mittelst desselben das Aequivalent des Albumins wohl feststellen lässt. Nach *Lieberkühn's* Analyse enthält derselbe C. 50,63 — H. 6,56 — N. 14,79 — O. 20,63 — S. 1,87 — KaO 5,52. Er könnte also durch die Formel $C_{72}\ H_{56}\ N_9\ O_{22}$ S. KaO ausgedrückt werden.

Aus der wässrigen Lösung des Kalialbuminats durch Neutralisation gefällt, wird der Eiweisskörper durch überschüssige sehr verdünnte Säuren, Phosphorsäure, Essigsäure, Salzsäure etc., sogleich wieder aufgelöst, durch Neutralisation der sauren Lösungen wieder ausgeschieden nicht als feines, weisses Pulver, sondern in Form von gelatinösen Flocken. Wenn der Körper nach der ersten Fällung jedoch einige Zeit unter Wasser gestanden hat, so wird er für sehr verdünnte Mineralsäuren fast so schwer löslich wie Fibrin, und löst sich dann in HCl von 0,1 pCt. eigentlich nur bei 60° C. zu Syntonin auf, während er frisch gefällt, sogleich, selbst in der Kälte zu gelöstem Syntonin wird. Durch Kochen mit Wasser verliert er sofort die Fähigkeit rasch in Syntonin überzugehen. Einmal aus der sauren Lösung als Syntonin durch Zurückneutralisiren gefällt, ist er nur in verdünnten Alkalien, kohlensauren Alkalien, nicht aber in neutralen Alkalisalzen löslich. Es ist nun charakteristisch für das unverändert aus der alkalischen Lösung ausgeschiedene Albumin, dass es nicht nur in Alkalien und verdünnten Säuren, sondern auch in Lösungen neutraler Alkalisalze, die bis zu 10 pCt. der wasserfreien Salze enthalten können, zu einer syrupösen, durch Wasser und Säuren sowie durch die Siedehitze fällbaren Flüssigkeit sich auflöst. Das reine, aschenfreie Albumin, das aus Kali- und Natronalbuminat durch Neutralisation fällt, ist demnach wohl ein in Wasser unlöslicher Körper, und

kann durch Sieden damit in eine auch für Salze und verdünnte Säuren unlösliche Modification verwandelt werden, an sich ist es aber für Salze löslich, mit denen es wieder eine in der Hitze gerinnbare Substanz liefert. In Säuren oder Alkalien gelöst scheidet es sich dagegen durch Siedehitze nicht aus.

Aus der Fällbarkeit des Serums durch Neutralisation, und aus dem Verhalten dieses Niederschlages zu Salzen, verdünnten Alkalien und Säuren dürfen wir also schliessen, dass es Natronalbuminat enthalte, wenn auch der ausgefällte Körper nicht die Natronverbindung selbst ist. Auch dieser Körper verliert nach einiger Zeit, durch Kochen sogleich, die Fähigkeit mit verdünnter HCl in der Kälte Syntonin zu bilden. Da das Serum nur sehr wenig Kali enthält, sondern überwiegend Natron, so ist das Albuminat desselben wahrscheinlich Natronalbuminat.

Das Serumeiweiss. C. 53,5 — H. 7,0 — N. 15,5 — O. 22,4 — S. 1,6 pCt. Wenn aus dem Serum Paraglobulin und Natronalbuminat vollständig ausgefällt sind, so scheidet sich beim Erhitzen der sehr verdünnten Flüssigkeit auf 70 bis 75° C. beinahe alles Eiweiss in festen Flocken aus, und das von diesem Niederschlage ablaufende kaum opalescirende Filtrat giebt beim Zusatze von Essigsäure nur noch eine Spur von Fällung. Ganz vollständig wird jedoch das Serumeiweiss nur ausgefällt, wenn während des Erhitzens etwas Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaction hinzugefügt wird. Behandelt man noch globulin- und natronalbuminathaltiges Serum in derselben Weise, so scheiden sich auch diese Körper mit dem übrigen Eiweiss in festen Flocken aus. Solches in der Hitze geronnenes Albumin unterscheidet sich nun in Nichts von den Hitzecoagulaten aus irgendwelchem andern eiweisshaltigen Materiale, welches der Thierkörper liefert. Es ist deshalb zum Studium des Serumalbumins unerlässlich, das Serum zunächst von den beiden vorgenannten Eiweissstoffen zu befreien, dann durch Zusatz von kohlensaurem Natron zu der schwach sauren Flüssigkeit, die vorige alkalische Reaction wieder herzustellen, und womöglich die verdünnte Flüssigkeit im Vacuum auf die ursprüngliche Concentration zu reduciren.

Eine solche serumalbuminhaltige Flüssigkeit wird bei 60° C. trübe, bei 73°C. scheint sie dagegen alles überhaupt durch Erhitzen coagulirbare Eiweiss in Flocken auszuscheiden, denn die davon abfiltrirte Lösung opalescirt zwar, setzt aber auch in der Siedehitze keine Flocken mehr ab. Das Coagulum verhält sich wie jedes andere in der Hitze ausgeschiedene Eiweiss, während das Filtrat nun wieder Natronalbuminat enthält, das erst durch Ansäuern mit Essigsäure, dann jedoch schon in der Kälte vollständig ausfällt. Dieses Natronalbuminat war offenbar im Serum ursprünglich nicht enthalten, es bildet sich vielmehr erst während der Coagulation. Wie dieser Körper entsteht, darüber giebt die stark alkalische Reaction der Flüssigkeit Aufschluss, welche selbst dann noch deutlich auftritt, wenn eine ursprünglich genau neutralisirte Lösung des Serumalbumins bei 75° theilweise coagulirt wurde.

Dieses Verhalten ist dem Serumalbumin nicht eigenthümlich, es kehrt wieder in allen bekannten durch Erhitzen coagulabelen Eiweisslösungen, ja auch in den Lösungen des reinen *Lieberkühn*'schen Albumins, welche durch nicht zu concentrirte Salzlösungen hergestellt wurden. Dieser Umstand erklärt zugleich, weshalb niemals eine neutrale oder alkalische Eiweisslösung selbst in der Siedehitze vollkommen gefällt werden kann, und weshalb nur unter Säurezusatz eine vollständige Coagulation möglich wird. Der einzige denkbare Fall, in welchem eine nicht saure Eiweisslösung vollständig coagulirt, ist nur der, in welchem zugleich soviel eines Salzes in der Lösung enthalten ist, dass durch dieses auch das gebildete Natronalbuminat zur Ausscheidung kommt — dann giebt aber auch das Gerinnsel beim Kochen mit viel Wasser wieder etwas Eiweiss ab, entsprechend dem nur abgeschiedenen, nicht in ein unlösliches Coagulum zu verwandelnden Natronalbuminat.

Aus globulin- und natronalbuminatfreiem Serum kann das Serumalbumin ohne unlöslich zu werden, reiner dargestellt werden, indem man die Lösung durch Pergamentpapier zu Wasser diffundiren lässt. Es tritt dann ein Zeitpunct ein, wo selbst während tagelangen Diffundirens nur noch Spuren von Salzen (hauptsächlich Chlornatrium) zum Wasser übertreten. Das dann durch Verdunstung unter 40° erhaltene feste Serumalbumin enthält kaum 1 pCt. Asche, es stellt eine durchsichtige, spröde, schwach gefärbte Masse dar, die trocken auf 100° erhitzt werden kann, ohne unlöslich zu werden. In Wasser löst sich dasselbe langsam zu einer etwas opalescirenden, neutralen Lösung, in welcher das Serumalbumin nach *Hoppe's* Untersuchung die specifische Drehung — 56° für das Licht der Spectrallinie D besitzt. Solche Lösungen verhalten sich in der Hitze, wie das Serum selbst, und werden auch durch Alkohol gefällt. Der letztere Niederschlag ist anfänglich in Wasser wieder löslich, nach längerer Einwirkung, besonders von absolutem Alkohol, wird er unlöslich.

Im Gegensatze zum Globulin und zum Natronalbuminate, wird das Serumalbumin nicht gefällt durch verdünnte Säuren oder Alkalien, auch wenn die Zusätze gleich hinterher wieder durch Neutralisation beseitigt werden. Es macht also den Eindruck, als unterscheide sich dieses Albumin durch seine Löslichkeit in Wasser. Dennoch scheint es, als ob dasselbe so wenig, wie irgend ein anderer reiner Eiweisskörper in Wasser löslich sei, sondern auch das Serumalbumin scheint nur durch Salze in Lösung erhalten zu werden. *Wurtz* giebt zwar an, aschenfreies Albumin durch Fällung mit Bleiessig und Abscheidung aus dem Niederschlage mittelst CO_2 besonders aus Eiweiss erhalten zu haben, allein der *Wurtz*'sche Körper ist bisher noch von jedem Nachuntersucher essigsäurehaltig und darum auch sauer gefunden worden. Nach meinen Erfahrungen wird das *Wurtz*'sche Albumin durch Neutralisation mit Ammoniak gefällt, und giebt mit Wein-

steinsäure destillirt Essigsäure. *Graham* glaubte auf einem andern Wege zur Darstellung aschenfreien, löslichen Eiweisses zu gelangen, indem er angesäuertes Serum oder Eierweiss auf dem Dialysor durch Diffusion von den Salzen zu reinigen suchte. *Hoppe* und *v. Wittich* leugnen indessen die Möglichkeit die Salze auf diesem Wege ganz zu entfernen, und ich bin darin ebenfalls nicht glücklicher gewesen. Nach den vorhin angeführten Methoden gereinigtes Serumeiweiss wurde nach 4 wöchentlicher Diffusion in einer Temperatur, die so wenig um 0° herum schwankte, dass nach dieser langen Zeit keine Spur von Fäulniss, noch von organisirten Fermenten bemerkbar war, und bei täglich erneuertem Wechsel des destillirten Wassers unter der sehr grossen Membran vegetabilischen Pergaments, nicht völlig salzfrei, trotz der nach *Graham* gebotenen schwachen Ansäuerung des Eiweisses mit Essigsäure. Nachdem schon lange nur Spuren von Salzen zum Wasser übergetreten waren, bemerkte man jedoch Folgendes: Die Eiweisslösung hatte einen nicht unbeträchtlichen grossflockigen Bodensatz bekommen. Als dieser mit Wasser auf dem Filter ausgewaschen worden, war d i e s e Substanz wirklich aschenfrei, aber sie war zugleich unlöslich in Wasser, nur löslich in Salzlösungen und in verdünnten Säuren und Alkalien. Aus den letzteren Lösungen schied sie sich aus durch Neutralisation, aus der ersteren durch Kochen. Das flüssig gebliebene Eiweiss hinterliess nach dem Verdunsten eine noch lösliche Substanz, die beinahe 1 pCt. Asche enthielt. Dieser flüssige Theil gab beim Neutralisiren eine schwache Fällung, es hatte sich also unter der langen Einwirkung der geringen Menge von Essigsäure, die hartnäckig trotz der Diffusion vom Eiweiss zurückgehalten wurde, etwas Syntonin gebildet, der grössere Theil war dagegen Serumeiweiss geblieben, und dieser coagulirte natürlich beim Erhitzen. Bei den vergeblichen Versuchen lösliches aschenfreies Eiweiss zu gewinnen, und nach der Entstehung eines Antheiles unlöslichen aber aschenfreien Eiweisses, gerade während der Diffusion, wird es wahrscheinlich, dass auch das Serumalbumin seine Löslichkeit nur den zugleich vorhandenen Salzen verdankt. Vielleicht erklärt sich aus der Salzentziehung auch die merkwürdige, allmählich eintretende Unlöslichkeit unter Einwirkung des Alkohols.

Das Serumalbumin kann in seiner natürlichen Lösung umgewandelt werden in Kalialbuminat einerseits, oder in Syntonin andererseits, in das Erstere durch Zusatz von ätzendem Alkali, in das Letztere durch Zusatz concentrirter HCl oder eines grossen Ueberschusses verdünnter HCl nach längerer Einwirkung. Das Serum ist im Vergleiche zum Eiweiss der Vogeleier zu verdünnt um mit starker Natronlauge die Gallerte des *Lieberkühn*'schen Körpers zu geben, es bedarf darum eines Zusatzes von etwas Kochsalz *(Eichwald)*, um aus Serum gleich eine feste Ausscheidung des Albuminats zu erzielen. Indessen beweist die sofortige Fällbarkeit des Eiweisses durch Neutralisation aus dem mit Aetznatron versetzten Serum, dass die Umwand-

lung auch ohne das Erscheinen der Gallerte doch vor sich gegangen. Wir verdanken *Hoppe* den ungemein interessanten Nachweis, dass das Albumin hierbei eine bedeutende Steigerung des specifischen Drehungsvermögens für die Ebene des polarisirten Lichtstrahls erfährt. Eine ähnliche Veränderung erleidet das Serumalbumin auch bei der Umwandlung in Syntonin. Zu dem Ende ist es zweckmässig, die Lösung erst mit reiner concentrirter Salzsäure zu versetzen, bis der anfänglich auftretende flockige Niederschlag sich wieder löst. In dieser Lösung findet sich dann eine Steigerung der spec. Drehung von — 56° auf — 78,7°. Wird Wasser zugesetzt, so fällt erst Syntonin aus, das sich jedoch später bei einem gewissen Grade der Verdünnung wieder auflöst.

Unleugbar findet sich in der Löslichkeit des durch Diffusion aus Serumalbumin ausgeschiedenen, aschenfreien Eiweisses und des durch Neutralisation aus dem *Lieberkühn*'schen Kalialbuminat dargestellten Körpers, gegenüber den neutralen Alkalisalzlösungen eine nicht zu übersehende Differenz: der erstere Körper ist darin viel leichter löslich und es bedarf auch nur eines niedern Procentgehaltes der Salze (unter 4 pCt.). Wenn also die Existenz eines in Wasser löslichen reinen Eiweisses nicht zugegeben werden soll, so soll das Serumalbumin gleichwohl nicht für identisch mit dem *Lieberkühn*'schen Körper gelten, um so weniger, als ja auch die specifische Drehung einen neuen Unterschied kennen lehrte. Zu diesen Unterschieden scheint *Schwarzenbach* noch einen sehr wichtigen dargethan zu haben. Er fand nämlich, dass Kaliumplatincyanür aus angesäuerten Lösungen von Caseïn (Kalialbuminat) einen Niederschlag fällte, der gerade doppelt so viel Platin beim Verbrennen hinterliess, als der unter gleichen Umständen aus angesäuertem Eiweiss erhaltene. Hiernach würde das Albumin im Kalialbuminat gerade das halbe Aequivalent von dem des sog. löslichen Albumins haben. Letzteres nach den *Lieberkühn*'schen Untersuchungen der Albumin- Zink- und Silberverbindungen zu 1612 angenommen, würde das des Serum oder Eieralbumins = 806 sein.

Da nun das Kalialbuminat etwa dem in der Hitze coagulirten Albumin zu entsprechen scheint, insofern es in Wasser unlöslich ist, und durch Auflösen jedes heiss coagulirten Albumins in Kali entsteht, so dürfte sich die Hypothese, dass bei der Coagulation in der Hitze eine Spaltung des Eiweissmoleculs in zwei gleichwerthige Hälften stattfindet, vielleicht als fruchtbar erweisen. Es bleibt abzuwarten, ob bei der Lösung des reinen Eiweisses in Salzen jene Hälften wieder zu einem Molecül zusammentreten.

Zur Unterscheidung des Serumalbumins vom Eieralbumin mag noch erwähnt werden, dass es durch Aether nicht gefällt wird. Im Uebrigen verhält sich das Serumalbumin zu den Metallsalzen, Chlor, Iod, Salpetersäure und Ammoniak, und zum *Millon*'schen Reagens so, wie dies bereits für alle Eiweisskörper in der Verdauungslehre angegeben wurde. Die Gesammt-

menge in der Hitze coagulabeler Eiweisskörper des Serums beträgt 7,9 — 9,8 pCt.

Serumpeptone. (?) Wenn man Serum in siedende sehr verdünnte Essigsäure fliessen lässt, um möglichst vollkommene Coagulation der Eiweisskörper zu erzielen, so enthält das wasserklare Filtrat noch einen Körper in geringer Menge, der zwar nicht coagulirt, der aber nach dem Einengen der Flüssigkeit durch Reactionen kenntlich ist, welche vermuthen lassen, dass er den Eiweissstoffen und zwar den Peptonen angehöre. Hat man die Flüssigkeit nur so weit und so vorsichtig eingedampft, dass sie selbst in dicken Schichten keine gelbe Farbe zeigt, so wird sie sofort gelb beim Kochen mit Salpetersäure, und orange auf Zusatz von Ammoniak, auch das *Millon*'sche Reagens giebt dann eine kirschrothe Farbe. Bisweilen entsteht auch durch Essigsäure im Ueberschuss und Ferrocyankalium eine Trübung. Diese Reactionen deuten an, dass das Product der Pepsinverdauung im Blute nicht ganz fehlt. Vermuthlich handelt es sich hier um denselben Körper, den *Mulder* als Proteïnbioxyd beschreibt und den auch *Ludwig* constant im Blute antraf.

Die Fette des Plasma's. Sowohl das Fibrin, wie die durch Kochen aus dem Serum ausgeschiedenen Eiweisskörper des Serums sind nie ganz frei von Fett, das mit heissem Alkohol oder Aether, wenn auch in geringer Menge daraus ausgezogen werden kann. Indessen ist die Menge dieser Fette zu gering, um Genaueres über ihre Zusammensetzung aussagen zu können. Gewöhnlich hinterbleibt es nach dem Verdunsten der Lösung, und Vermischen mit kaltem Wasser in Form von glänzenden gelben Tropfen, die bei 15° C noch flüssig sind und nur selten krystallisirte Fette aufweisen. Im von Eiweiss befreiten Serum kann ebenfalls etwas Fett aufgelöst bleiben, das nach dem Eindampfen und Schütteln mit Aether in derselben Weise zurückbleibt. Bei grösseren Mengen ist das Fett schon an der milchigen Beschaffenheit des Serums und an der vom Eiweiss filtrirten Flüssigkeit zu erkennen. Schütteln mit Aether klärt die Flüssigkeit wieder auf, und man erhält je nach der Beschaffenheit des verfütterten Fettes in diesen Fällen feste oder schmierige Rückstände, nach Schweineschmalz und Olivenöl z. B. das Erstere, nach dem Verfüttern von Hammeltalg feste aus Tripalmitin und Tristearin gebildete Massen, die unter dem Mikroskope sehr feine radiär gruppirte Nadeln bilden (sog. Margarin). Solches milchiges Serum erhält man immer nach reichlichem Fettgenusse aus Thier- und Menschenblut. Das Blut von Säufern soll in der Regel (ohne Fettgenuss?) auch ein milchiges Serum liefern. Der Serumrückstand enthält als constanten Bestandtheil auch etwas Seife, nach Fütterung mit Fett jedoch viel mehr als sonst. Diese Seife ist zugleich die Ursache, weshalb das eiweissfreie Serum nach dem Verdunsten neben schmierigen Massen noch eine milchige Flüssigkeit hinterlässt. Durch Ausziehen des völlig verdunsteten Rückstandes mit Alkohol können die Seifen gelöst werden. Beim Zersetzen mit verdünnter Schwefelsäure liefern dieselben Tropfen von Oelsäure und krystallisirte Stearin- und Palmitinsäure, erstere in schwertblattförmigen Krystallen, letztere in der Form dicker, stark

gewundener Nadeln. Auch durch sofortiges Behandeln des Serumrückstandes mit Säuren gelingt es, die Fettsäure auszuscheiden, wonach sie mechanisch mittelst nasser Filter von dem Reste der Flüssigkeit zu trennen sind.

Cholesterin ist constant in geringer Menge im Serum enthalten. Es scheidet sich im eiweissfreien Rückstande krystallinisch aus und wird durch Aether aus der angesäuerten Masse leicht extrahirt.

Kreatin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Hippursäure und Milchsäure kommen zwar im Gesammtblute vor und finden sich auch wahrscheinlich im Serum, sind indessen bis jetzt noch nicht im körperchenfreien Blute nachgewiesen.

Zucker ist ein constanter Bestandtheil des Serums aller Gefässbezirke mit Ausnahme der Pfortader und ihrer Wurzeln. Die Isolation geschieht durch Extraction des eiweissfreien Serumrückstandes mit Alkohol, Zusatz alkoholischer Kalilauge und Abgiessen vom Zuckerkaliniederschlage.

Nach Entfernung aller genannten Bestandtheile bleibt noch ein Rest organischer und zugleich stickstoffhaltiger Serumbestandtheile übrig, dessen Zusammensetzung unbekannt ist.

Die Salze des Plasma's. Unsere Kenntniss von den unorganischen Bestandtheilen des Plasma's fusst vorzugsweise auf den sehr zahlreichen Untersuchungen der Asche des Serums. Da sich jedoch mit dem Fibrin stets einige Salze, besonders Phosphate von Kalk und Magnesia ausscheiden, so giebt die Serumasche keinen endgültigen Aufschluss über die des Plasma's. 100 Th. menschliches Serum enthalten nach *C. Schmidt* Cl 0,533 — SO_3 0,013 — PO_5 0,032 — CaO 0,016 — MgO 0,010 — Ka 0,031 — Na 0,341 — O 0,045. Bisweilen enthält die Serumasche auch etwas CO_2 und Kieselsäure, und in hinlänglich grossen Quantitäten können auch Spuren von Eisen, Mangan und Kupfer nachgewiesen werden. Nach *Hoppe* enthält das Plasma des Pferdeblutes 0,81 pCt. Asche, wovon 0,17 Th. nur in Säuren, 0,64 Th. in Wasser löslich sind, *Weber* fand im Pferdeserum nur 0,75 pCt. Asche, = 0,34 pCt. vom festen Rückstande des Serums. Wenn man die von *C. Schmidt* gefundenen Aschenbestandtheile nach dem gangbaren Verfahren der Aschenanalytiker gruppirt, so enthält das Serum in 100 Th.

Ka Cl — 0,036
Na Cl — 0,554
KaO SO_3 — 0,028
${}_3$NaO PO_5 — 0,032
${}_3$CaO PO_5 — 0,030
${}_3$MgO PO_5 — 0,022
NaO — 0,093

Bekanntlich ist die Zutheilung der sog. stärksten Basen zu den stärksten Säuren, welche bei dieser Gruppirung stattfindet, willkürlich, und es ist

darum wichtiger, zunächst nur das relative Verhältniss der einzelnen Aschenbestandtheile ins Auge zu fassen.

Vor Allem ist das Ueberwiegen des Natrons gegen das Kali bemerkenswerth, dann das des Natrons gegen die alkalischen Erden und endlich das des Chlors gegen die Phosphorsäure und die Schwefelsäure. Ausserdem ergiebt sich noch ein Ueberwiegen der Basen gegen die Säuren, welches der Art ist, dass ausser *C. Schmidt* auch andere Analytiker zur Annahme kaustischen Natrons in der Asche gedrängt wurden. Das letztere merkwürdige Resultat macht diese Analysen jedoch verdächtig, um so mehr, als es auch in solchen nicht fehlt, wo die CO_2, welche als einzige Säure mit diesem Natron verbunden sein könnte, ebenfalls bestimmt wurde und dennoch ein Rest freien Aetznatrons aus der Rechnung resultirte. Was die natürliche Verbindungsweise in der bereits fertigen Asche betrifft, so kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass bei dem Verhältnisse der Säuren zu den Basen sämmtliche Phosphorsäure darin mit je 3 Aeq. Basis verbunden ist, und dass das Chlor und die Schwefelsäure ausschliesslich mit dem Natrium und dem Kalium verbunden sind. Kohlensäure ist in der Asche nur bei den Grasfressern constant vorhanden.

Da wir einerseits nicht wissen, wie die Elemente in einem Gemische gelöster Salze gruppirt sind, und da wir ferner nur unvollkommen Rechenschaft darüber ablegen können, wie die Aschenbestandtheile aus einem Gemisch von Mineralsubstanzen und wenig bekannten organischen Körpern entstehen, so sind wir auch nach genauer Kenntniss der Serumasche noch weit entfernt von einer Kenntniss der Mineralsubstanzen des Serums.

In dieser Beziehung sind folgende Bedenken hervorzuheben:

a) Die An- oder Abwesenheit der CO_2 in der Asche entscheidet nicht über den Gehalt kohlensaurer Salze im Serum — denn, wenn das Serum Carbonate enthält, und beim Verbrennen desselben Schwefelsäure (aus den Eiweissstoffen), vielleicht auch Phosphorsäure e n t s t e h e n, so kann die CO_2 ausgetrieben werden. Wenn andererseits die CO_2 in der Asche vorhanden ist, und im Serum Eiweisssubstanzen oder organische Säuren an Natron oder Kali gebunden vorkommen, so kann die CO_2 auch erst bei der Verbrennung entstanden sein.

b) An- oder Abwesenheit von sauren oder auch 3 At. Basis enthaltenden Phosphaten in der Asche entscheidet nicht über die Präexistenz dieser Salze im Serum. 1) Kann das Serum eine P haltige organische Substanz enthalten, welche den Phosphorsäuregehalt der Asche nach der Verbrennung erhöhen muss. 2) Saure Phosphate können entstehen durch Einwirkung der beim Verbrennen aus S-haltigen Eiweisskörpern entstandenen Schwefelsäure. 3) Saure Phosphate in der Masse können in der Glühhitze durch die Kohle Phosphorsäure verlieren, indem Phosphor reducirt und verflüchtigt wird, während nun Phosphate mit 3 At. Basis

resultiren. 4) Wenn gleichzeitig ein kohlensaures Salz vorhanden ist, kann durch dasselbe ein saures Phosphat umgewandelt werden in eines mit 3 At. Basis. Hieraus folgt zugleich, dass bei Gegenwart von Phosphaten mit 2 At. Basis ebenfalls ein Carbonat im Serum beim Veraschen CO_2 verlieren muss.

c) Die Menge des Chlors in der Asche muss immer zu gering ausfallen, weil die beim Verbrennen von Eiweiss auftretende Schwefelsäure schon in niederer Temperatur das Chlor aus den Chloriden austreibt.

In Betreff des Vorkommens der Salze im Serum sind folgende Thatsachen festgestellt:

1. Das Serum enthält Chlornatrium, welches beim Eindunsten auskrystallisirt.
2. Das Serum enthält etwas phosphorsauren Kalk = 3 CaO PO_5, der sich beim Coaguliren des Eiweisses mit diesem ausscheidet, und füglich mit diesem in einer Verbindung existiren muss, weil er ohne dies im alkalischen Serum nicht löslich sein könnte.
3. Das Serum enthält doppelt kohlensaures Natron. *Liebig* fand, dass Blutserum mit Alkohol vom Eiweiss befreit mit Quecksilberchlorid keinen weissen Niederschlag, wie mit Sodalösung giebt, sondern wie die Lösungen des Natronbicarbonats nach einiger Zeit braune Krystalle von Quecksilberoxychlorid absetzt.

Die Gase des Serums.

Das Plasma enthält, wie alle Flüssigkeiten des Thierkörpers, Gase. Aeusserer Hindernisse wegen wurden indessen bisher nur Bestimmungen über die Gase des Serums ausgeführt. Nachdem zuerst *Scherer*, *Mulder* und *H. Nasse* festgestellt hatten, dass das Serum beinahe das Doppelte seines Volumens CO_2 aufzunehmen vermag, und nachdem *H. Nasse* gefunden, dass es um so mehr CO_2 absorbirt, je mehr NaO CO_2 die Asche enthält, fand *Harless*, dass das Serum an sein gleiches Volum Luft CO_2 abgab, während es O daraus aufnahm.

Die zugebrachte Luft enthielt:	Die Luft nach 24 St. über dem Serum:
20,96 O	16,74 O
0,002 CO_2	2,30 CO_2
79,038 N	80,96 N

Nach *Fernet's* Bestimmungen nahmen 100 Th. gasfreien, ausgepumpten Serums (aus Rinderblut) bei vollständiger Sättigung 3 Vol. O bei 16° C, 146 Vol. CO_2 und 1,41 Vol. N auf, wobei das Volumen der Gase für 760 Mm. Hg Druck und 0° berechnet wurde.

Bestimmungen über den Gasgehalt des aus Gesammtblut unter Luftabschluss über Quecksilber gesammelten Serums wurden von *Schöffer*, *Preyer* und von *Pflüger* ausgeführt. Die Ersteren gewannen die Gase nach der *Ludwig*'schen Methode durch Auskochen in der *Toricelli*schen Leere, Letzterer nach einer ähnlichen Methode, bei welcher jedoch die entwickelten Wasserdämpfe zugleich durch Schwefelsäure absorbirt wurden. (Siehe unten bei den Gasen des Gesammtblutes.)

Bei diesen Bestimmungen ergab sich, dass das Serum nach öfterer Berührung mit dem Vacuum CO_2, O und N abgab. Dann trat ein Moment ein, wo keine Gase, auch nicht beim Erwärmen des Serums auf 40° C zum Vacuum mehr übergingen. Auf Zusatz von Weinsteinsäure oder Phosphorsäure entwickelte aber das ausgepumpte Serum wiederum Gas, und zwar CO_2, die durch das Vacuum dann vollständig entzogen werden konnte.

Serumgase des Hundes.

100 Vol. Serum enthalten in Vol. pCt. (1 M. Hg D, 0° T.)

Auspumpbare Gase. CO_2, O und N.	Auspumpbare CO_2.	Gebundene CO_2.	Gesammt CO_2.	O und N.	
11,28	10,20	23,77	33,97	1,08	*Schöffer.*
17,93	16,06	16,65	32,71	1,87	
—	16,00	—	—	—	
—	8,02	15,68	23,70	—	Serum. — *Preyer.*
—	4.96	15,46	20,42	—	Dasselbe mit Luft geschüttelt.
—	12,58	20,99	43,57	—	Röthliches Serum.
—	5,83	20,73	26,56	—	Dasselbe mit Luft geschüttelt.
—	33,9	3,7	37,6	—	*Pflüger.*
	26,8	7,1	33,9	—	

Aus diesen Thatsachen geht nun, zusammengehalten mit den früheren über die Absorptionsfähigkeit des Serums für CO_2, hervor, dass die circulirende Blutflüssigkeit nicht das Maximum der möglichen CO_2 Menge enthält. Es wird also das Serum jeder Zeit noch CO_2 absorbiren können. Bestimmungen über die Menge des N und O im Serum sind bis jetzt nicht ausgeführt, die Summe beider Gase ist aber so gering, dass man wohl annehmen darf, das Serum enthalte nicht einmal die Menge, welche dem Absorptionscoëfficienten seines Wassergehaltes entspricht. In der That kann das Serum jeder Zeit unter dem Atmosphärendruck noch etwas O und N absorbiren, und zwar wahrscheinlich etwa so viel, als das darin enthaltene Wasser allein absorbiren würde.

Die CO_2 ist offenbar mindestens in zweierlei Weisen im Serum enthalten, nämlich z. Th. entweder einfach absorbirt oder so locker chemisch gebunden, dass ihre Verbindungen schon nach Beseitigung des Atmosphärendrucks zerlegt werden, zum andern Theile aber fest chemisch gebunden, etwa wie in der Soda, so dass nur Säuren sie auszutreiben vermögen.

1. *Die fest chemisch gebundene Kohlensäure.* Es sei zunächst von diesem Antheile die Rede. Aus Mengenbestimmungen derselben durch die vorhandenen Analysen ist zu entnehmen, dass der Gehalt im Serum des arteriellen Hundeblutes entweder sehr wechselnd, oder dass die *Pflüger*'sche Methode mehr auspumpbare Gase liefert als die *Ludwig*'sche. Die letztere Annahme ist die wahrscheinlichere, weil *Pflüger's* Zahlen in der Gesammtkohlensäure besser mit den älteren Analysen übereinstimmen; demnach wäre anzunehmen, dass *Schöffer* und *Preyer* einen Theil der nicht »fest chemisch gebundenen« CO_2 unter dieser mit in Rechnung gebracht haben. Es ist das um so eher denkbar als das Instrument, mit welchem *Pflüger* arbeitete, wesentliche Abänderungen dem *Ludwig*'schen gegenüber enthält.

Man hätte sich nun zunächst unter den sonstigen Bestandtheilen des Serums umzusehen, um einen herauszufinden, der im Stande wäre die CO_2 so fest zu binden, dass sie nur durch Säuren austreibbar ist. Unter den organischen Bestandtheilen findet sich schwerlich ein hierzu geeigneter, denn die Eiweisskörper, welche zwar Säuren gegenüber vielleicht die Rolle einer Base übernehmen können, dürften als Carbonate schwerlich dem Vacuum widerstehen. Da das Kali, der Kalk und die Magnesia ihrer geringen Menge wegen nicht in Betracht kommen, so bleibt nur das Natron übrig, und dieses um so mehr, als es unter Umständen wenigstens in so grosser Menge im Serum vorkommt, dass sämmtliche disponiblen Säuren, Phosphorsäure, Schwefelsäure und auch das Chlor nicht hinreichen würden, um es ganz zu sättigen. Diese Voraussetzung würde für jedes Serum und auch für dasjenige zutreffen, dessen Asche kein kohlensaures Natron enthält, wenn man annimmt, dass die Schwefelsäure der Asche als solche nicht im Serum enthalten sei, was bei dem Schwefelgehalt der Eiweisskörper kaum zu bezweifeln ist. Dann reicht nämlich sämmtliche Phosphorsäure, unter der Voraussetzung, dass beim Verbrennen keine durch Reduction verloren ging, nicht hin um das Natron zu sättigen. Man hat früher gegen das Vorhandensein kohlensauren Natrons im Serum eingewendet, dass von Eiweiss befreites Serum mit Säuren nicht aufbrause, allein dieser Grund ist, wie *Ludwig* bemerkte, hinfällig, weil die Flüssigkeit die durch Säuren ausgetriebene CO_2 wieder absorbirt. *Marchand* hat überdies erwiesen, dass jenes Serumextract auch nach Zusatz von etwas Soda mit Säuren keine Gasentwickelung zeigt. Nach dem allen dürfte es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass das Serum die »fest chemisch gebundene« CO_2 in der Form von Soda enthält.

2. *Die auspumpbare Kohlensäure.* Wenn das Serum kohlensaures Natron enthält, so folgt, dass es auch doppelt kohlensaures Natron enthalten muss, denn bei einem Ueberschusse an CO_2 der Soda gegenüber, wie ihn die auspumpbare CO_2 repräsentirt, muss eine der vorigen gleiche Menge sofort verwendet werden zur Bildung des doppelt kohlensauren Salzes. Dies ist, wie oben schon erwähnt, durch den *Liebig*'schen Versuch, nach welchem sich eiweissfreies Serum zu Quecksilberchlorid, wie Natronbicarbonat verhält, für das Blut der Pflanzenfresser auch erwiesen. Doppelt kohlensaures Natron verliert bekanntlich im Vacuum das eine At. CO_2, dieser Antheil muss sich also in der auspumpbaren CO_2 des Serums vorfinden. Derselbe beträgt natürlich genau so viel, wie der »fest chemisch gebundene«. Ein Theil der auspumpbaren CO_2 ist also nicht einfach absorbirt, sondern auch »chemisch gebunden«. Man nennt diese Antheile der auspumpbaren Gase »l o c k e r chemisch gebundene«. Für den Gaswechsel in den Flüssigkeiten des Thierkörpers ist die chemische Bindung eines Theils der auspumpbaren Gase wichtig, weil solche Gase deshalb nicht proportional dem Drucke, d. h. dem *Henry Dalton*'schen Gesetze folgend, aufgenommen und abgegeben werden. 2 Antheile der CO_2 sind nun bereits im Serum als solide placirt anzusehen, der erste als der in der Soda, der zweite als das zweite At. im Natronbicarbonat. Jetzt wird es fraglich, ob der nun bleibende Rest nur als von der Blutflüssigkeit einfach absorbirt zu betrachten ist, oder ob noch andere lockere c h e m i s c h e Verbindungen möglich sind.

Augenscheinlich bieten die Aschenbestandtheile noch einen Anhaltspunct für weitere lockere chemische Verbindungen der CO_2. Nehmen wir an, dass das Serum das Phosphat 2 NaO HO. PO_5 enthalte, so haben wir wiederum eine Verbindung, die nach *Fernet's* Angaben auf je 1 At PO_5. 2 At CO_2 aufnehmen soll. *Heidenhain* und *Lothar Meyer* haben zwar *Fernet's* Angaben wesentlich berichtigt, indem sie nachweisen, dass die CO_2 Absorption durch das Natronphosphat keineswegs in diesen genauen Verhältnissen geschieht, allein sie haben doch festgestellt, dass die Absorption für sehr verdünnte Lösungen, um die es sich ja auch in dem PO_5 armen Serum nur handeln kann, annähernd in diesen Proportionen stattfindet. Man wird also festhalten dürfen, dass ein Theil, wenn auch ein sehr kleiner, der auspumpbaren CO_2, mit dem phosphorsauren Natron »locker chemisch verbunden« sei.

Vor der Hand scheint es nun an weiteren chemischen Bestandtheilen im Serum zu gebrechen, welche den jetzt noch bleibenden Rest der CO_2 auch nur locker chemisch binden könnten, wenn man nicht an die Eiweisskörper (Globulin?) denken will. Derselbe könnte einfach vom Wasser des Serums absorbirt gedacht werden, so dass auch seine Menge vom jeweiligen Drucke abhängig sein würde, wenn nicht die constant alkalische Reaction des Serums diese Annahme ausschlösse. Wie *Preyer* gezeigt hat, reagirt das

Serum, ganz so wie Wasser oder irgend welche Salzlösungen, nach künstlicher **Sättigung** mit CO_2, wenn es also wirklich »einfach absorbirte« CO_2 enthält, sauer.

Die CO_2 würde also in 4 verschiedenen Zuständen im Serum enthalten sein, nämlich im:

1.	2.	3.	4.
$NaO\ CO_2$	$NaO\ 2\ CO_2$	$2\ NaO\ HO\ PO_5$ $2\ CO_2$	als sog. einfach absorbirte.

No. 1 entspricht der »fest chemisch gebundenen« und ist nur durch Säuren austreibbar. No. 2, 3, 4 sind auspumpbar, 2 und 3 »locker chemisch gebunden«, 4 in noch unaufgeklärter Weise gebunden.

Wenn dem Serum so viel CO_2 zugeführt wird, als es beim Atmosphärendrucke aufzunehmen vermag, so kann sich selbstverständlich 1, 2 und 3 nicht mehren, nur 4 wird zunehmen. Dem entspricht, dass das ausgepumpte, gasfreie Serum mehr CO_2 absorbirt als HO, welches bei 16°C 106 pCt. absorbirt. Was das Serum mehr absorbirt, kann kaum erklärt werden durch eine Mehrabsorption mittelst der übrigen Serumsalze, da diejenigen Salze, um welche es sich handeln kann, den Absorptionscoëfficienten des Wassers nur herabsetzen können.

Die Blutkörperchen.

Die im Plasma aufgeschwemmten Bestandtheile werden als farbige und farblose Blutkörperchen bezeichnet. Man ist wohl im Stande, die einen von den andern zu trennen, nicht aber beide ohne Veränderungen frei von Plasma zu untersuchen.

Die farblosen Blutkörperchen

werden frei von rothen gefunden in der sog. Speckhaut geronnenen Blutes, einer Fibrinschicht, welche den rothen Blutkuchen, den Cruor, bedeckt. Leichter und in grösserer Menge erhält man sie aus Pferdeblut, indem man erst das klare Plasma (siehe oben) abhebt, und hierauf mit Vorsicht die Plasmaschicht abnimmt, welche, als opake Masse, die rothe Schicht bedeckt. Dies würde der einzige Weg sein, grössere Quantitäten zu sammeln und sie einer eingehenden chemischen Untersuchung zugänglich zu machen.

Die farblosen Blutkörperchen bestehen aus einem mehr oder minder körnigen, oft grobkörnigen Protoplasma, an welchem so lange keine Membran nachweisbar ist, als sie sich in Plasma oder Serum befinden, mit einem

bis fünf Kernen. Das Protoplasma ist contractil (*N. Lieberkühn*, *Recklinghausen*), d. h. unter nicht näher erkannten äusseren Umständen eigenthümlicher Formveränderungen fähig, welche namentlich nicht auf Quellungs- oder Schrumpfungserscheinungen, durch Zunahme oder Abnahme der Concentration in der umgebenden Flüssigkeit zurückzuführen sind. Nach *M. Schultze's* Beobachtungen verlaufen die Formveränderungen um so rascher, sind um so lebhafter, je höher die Temperatur ist. Bei etwa 40° C schwinden sie wieder, und vorher flüssige Theile des Protoplasma werden fest, gerinnen. In Essigsäure quillt das Protoplasma auf und wird etwas durchsichtiger, während die Kerne schrumpfen und körnige Ausscheidungen an ihren Rändern und im Innern zeigen. Auch in NaCl Lösungen von 10 pCt. quillt das Protoplasma zu einer schleimigen Masse auf, und geht endlich theilweise in Lösung, so dass nackte geschrumpfte Kerne übrig bleiben. Durch Filtriren der Salzlösung erhält man eine Flüssigkeit, welche durch Säuren, Siedehitze und destillirtes Wasser gefällt wird. Bisweilen enthält das Protoplasma Fettkörnchen, die nach Behandlung mit Alkohol und Aether schwinden. *M. Schultze* sah, dass die farblosen Körperchen auch Milchkügelchen aus der Umgebung aufnehmen und bis in alle Tiefen des Protoplasma's hineinziehen können. Dasselbe beobachtete *E. Häckel* für Farbstoffkörnchen, Indigo und Zinnober bei den farblosen Körperchen des Krebsblutes, *Recklinghausen* bei denen des Froschblutes.

Es ist deshalb äusserst wahrscheinlich, dass die farblosen Körperchen namentlich Fettkörnchen aus dem Blutplasma aufnehmen, dass also ein Theil der Körnchen im Protoplasma von aussen fertig aufgenommenen festen Substanzen entspricht. Unter Umständen scheinen sie sogar rothe Körperchen aufzunehmen, wodurch die sog. blutkörperchenhaltigen Zellen entstehen können (*Preyer*).

Die farbigen Blutkörperchen

sind in so reichlicher Menge im Blute vorhanden, dass sie dasselbe auch in den dünnsten Schichten undurchsichtig machen. Im Pferdeblute, dessen Körperchen sich bei verlangsamter Gerinnung am besten zu Boden senken, betragen sie mehr als $^1/_4$ des Volumens. Sie sind in allen Fällen specifisch schwerer als das Plasma und als die farblosen Körperchen, auch schwerer als das Serum.

Die Beschreibung der Blutkörperchen gehört nur insofern ausschliesslich der Histologie an, als sie Rücksicht nimmt auf die Form; aber die Ermittelungen über den Aggregatzustand ihrer einzelnen Theile und über die Zusammensetzung aus mechanisch trennbaren Bestandtheilen finden auch hier einen berechtigten Platz.

1. Das Stroma der Blutkörperchen.

Das Stroma wurde von *A. Rollett* entdeckt. Darstellung: In Ermangelung vom Plasma isolirter Körperchen bedient man sich des durch Schlagen defibrinirten Blutes. Das Blut wird in flache Metallschalen, die in einer Kältemischung von Eis und Kochsalz auf — 13° abgekühlt sind, tropfenweise eingetragen, und nicht eher neues Blut zugefügt, als bis vollständige Erstarrung eingetreten ist. Lässt man das Blut dann bei etwa 20° C. schnell wieder aufthauen, so stellt es nicht wie vorher eine hellrothe Deckfarbe, sondern eine tiefrothe Lackfarbe dar. Der Grund dieser eigenthümlichen Veränderung liegt in der neuen Vertheilung der Gesammtbestandtheile des Blutes. Eine gefärbte Substanz, welche vorher ausschliesslich in den Körperchen enthalten war, hat diese verlassen und ist in das Serum übergetreten. Es ist also nunmehr das Serum gefärbt, und die Körperchen sind mehr oder minder farblos. Am besten dient zu diesen Versuchen Meerschweinchenblut. Hat man Pferdeblut verwendet, so sieht man, dass die Unterschiede im spec. Gewichte zwischen Serum und Körperchen sich ebenfalls vermindert haben, denn die farblos gewordenen Körperchen sinken nun nicht mehr zu Boden wie früher, sondern bleiben suspendirt. Beim Hundeblute tritt eine andere Erscheinung ein, welche zeigt, dass mit dem Farbstoffe während des Gefrierens und Wiederaufthauens noch eine andere Substanz zum Serum übertreten kann. Hier bleibt nämlich ohne wiederholtes Gefrieren ein Theil des Farbstoffes in den Körperchen, diese sinken aber dann trotz des rothgefärbten Serums sehr rasch zu Boden, was bei diesem Blute sonst gerade äusserst langsam geschieht. Dies ist nur möglich, wenn ein specifisch leichterer Bestandtheil und zwar im Verhältniss zum schweren Farbstoff in überwiegender Menge aus den Körperchen austritt. Die Erscheinungen sind also nicht bei allen Blutarten ganz übereinstimmend. Die so gewonnenen Stromata sind bis jetzt, da sie unfiltrirbar scheinen, noch nicht isolirt worden. Ihre Untersuchung innerhalb des gefärbten Serums ergiebt, dass sie dieselbe Form, wie die unveränderten Körperchen, dieselbe sehr vollkommene Elasticität, und dasselbe Quellungs- und Schrumpfungsvermögen je nach der Verdünnung oder der Concentration des umgebenden Mediums haben. Durch Wiederholung des Gefrierverfahrens werden sie anfänglich zertrümmert, um sich später im farbigen Serum der Wahrnehmung zu entziehen. Hierbei sieht man, dass die Trümmer keineswegs Kugeln oder Tropfen bilden, vielmehr aus kantigen Stücken bestehen, von denen jedes einzelne noch dehnbar ist wie ein ganzes Blutkörperchen, indem es nach dem Aufhören eines Druckes oder Zuges die ursprüngliche Gestalt wieder annimmt. Je öfter man das Gefrieren wiederholt, desto kleiner werden die Stückchen, und

endlich sieht man Nichts mehr davon. Gleichwohl scheint das Blut die Stromata noch als gallertigen Niederschlag zu enthalten, denn man bemerkt, dass es beim Umgiessen nicht mehr so leicht fliesst wie sonst, und dass sich beim Stehen Gallertklumpen absetzen. Eine besondere Wandschicht, die auf eine Membran deutete, ist an dem Stroma nicht wahrzunehmen.

In Serum, verdünnten Salz- und Zuckerlösungen ($\frac{1}{2}$ pCt.) und in destillirtem Wasser ist das Stroma unter 60°C. unlöslich. Bei 60° löst es sich auf, nach *Schultze* unter Erscheinungen, die auf vorhergehendes Schmelzen der Substanz deuten, da die Körperchen in Kugeln und Tropfen zerfallen. Hat man geschlagenes Blut vorsichtig längere Zeit auf 60° C. erwärmt, so wird es sehr dunkelroth und lackfarben. Durch Abkühlen auf 0° wird solches Blut gallertig, wie geronnener Leim; beim Erwärmen in der Hand kehrt jedoch die flüssige Beschaffenheit wieder.

In Aether- Alkohol- und Chloroformhaltigem Serum lösen sich die Stromata schon in der Kälte leicht auf, auch viele verdünnte Säuren, gallensaure Alkalien, Aetznatron und Ammoniak genügen dazu schon in geringer Menge. Selbstverständlich wird hierbei das Blut immer lackfarben, wenn die Stromata nicht schon vorher durch den Gefrierprocess vom Farbstoff befreit waren. In kalten Lösungen von Harnstoff (5 pCt.) zerbröckeln die Stromata zu kantigen Stücken, die sich nachträglich auflösen.

Durch Entladungsschläge der Elektrisirmaschine, sowie durch kräftige Inductionsschläge büssen die Stromata nach *Rollett* ebenfalls den Farbstoff ein, während sich das Serum röthet. Diese Erscheinung hat viel Analoges mit der mechanischen Zerstörung der Blutkörperchen, die man z. B. erreicht durch langes Betupfen kleiner Blutmengen mit einem Pinsel oder durch Schütteln mit Asbest oder Eisenfeile. Während die Blutkörperchen so augenscheinlich zerschlagen werden, entlassen sie den Farbstoff und nur Rudimente des Stroma bleiben zurück. Unter Anwendung der elektrischen Entladungsschläge sieht man zuerst eine Faltung in den Körperchen auftreten, wodurch die zu den bekannten Geldrollen verklebten Körper sofort von einander loslassen. Nach längerer Einwirkung bilden sich die zackigen oder gefalteten Körper in Kugeln um. Es ist noch nicht aufgeklärt, worauf diese merkwürdigen Formveränderungen, die übrigens auch im Beginne der Aethereinwirkung zu beobachten sind, beruhen, und wenn man auch zugeben kann, dass rothe Blutkörperchen vorkommen, die unter gewissen Umständen contractil sind, wie andere thierische Zellen, so fallen doch diese Erscheinungen offenbar nicht unter die Reihe der Bewegungen durch Contractilität.

Nach der Entdeckung, dass die Blutkörperchen aus einer soliden Substanz bestehen, oder dass sie massive Gebilde sind, werden manche längst bekannte Eigenschaften derselben erklärlicher. Vor allem gilt dies für die fast constante Gestalt der Säugethierblutkörperchen, die bekanntlich Scheiben

darstellen mit einer centralen Depression. Diese biconcave Linsengestalt war schwer verständlich, wenn man nach einer älteren Annahme die Blutkörperchen für Bläschen hielt, bestehend aus einer elastischen Haut und einem flüssigen Inhalte. Noch schwieriger war die Nothwendigkeit der natürlichen Blutkörpergestalt zu fassen, nachdem man nun weiter gehend, jener Membran noch eine sehr vollkommene Elasticität zuschreiben musste, weil man wusste, dass die centrale Depression der Einwirkung verdünnter Flüssigkeiten unter Eintritt der Kugelgestalt wich, während Zusatz concentrirterer Lösungen wieder Schrumpfungen erzeugte. Man hat sich indessen auch in der jüngsten Zeit, nach der *Rollett*'schen Entdeckung der Stromata, vergeblich bemüht Membranen auf denselben zu sehen, und alle Methoden derartige Gebilde sichtbar zu machen, haben nur dahin geführt den Unterschied zwischen einem wahren von Flüssigkeit erfüllten Bläschen und den massiven Blutkörperchen recht augenscheinlich hervorzuheben. So sieht man z. B. beim Behandeln der Blutkörperchen mit verdünnten Säuren wie Phosphorsäure, Salzsäure oder Salpetersäure (die letztere von 0,1 pCt.) noch vor der vollständigen Lösung der Stromata, dass sich die Blutkörperchen in Kugeln umwandeln, welche wirkliche Bläschen sind, gebildet aus einer Gerinnungsmembran, die einen Tropfen gelösten Stroma's umschliesst, der durch den Farbstoff intensiv gefärbt ist. Wo die Blutkörperchen kernhaltig sind, fällt dieser dann nach unten gegen die Wand, d. h. gegen die künstliche Membran, und wenn das Präparat gedrückt wird, oder wenn die Kugeln gegen feste Körper anschlagen, so zerreisst die Membran, und lässt den gefärbten Inhalt austreten, der sich sogleich in der umgebenden Flüssigkeit vertheilt. Diese künstlichen Membranen bleiben noch einige Zeit als zusammengefallene, faltige Säckchen sichtbar, lösen sich aber endlich in der verdünnten Säure auf.

Man wirft nun ein, dass mit der Entdeckung des Stroma noch durchaus nicht die Abwesenheit einer Membran dargethan sei, sondern nur, dass sie überflüssig sei. Ja man kann selbst einwenden, dass ein durchweg homogenes Stroma wohl die constante natürliche Form des Körperchens erkläre, nicht aber die Entstehung einer Kugel beim Aufquellen in Wasser. Wir machen dagegen geltend, dass das Letztere weder mit der früheren Annahme der Membran und des flüssigen Inhaltes, noch mit der Annahme der Membran und eines soliden Inhaltes erklärlich sei. Es giebt also keine Thatsachen, welche die Hypothese der Membran auch nur wünschenswerth erscheinen liessen. Liegt aber die Sache so, dann kann auch von der Blutkörperchenmembran nicht eher wieder die Rede sein, als bis sie Jemand gefunden hat.

Eiweisskörper des Stroma's. Das ganze geschilderte Verhalten des Stroma's ist derart, dass man kaum mehr daran denken kann dasselbe für wesentlich eiweissartiger Natur zu halten. Damit soll nicht gesagt sein, dass es nicht noch Eiweisskörper enthalte, vielmehr soll hier sogleich hervor-

gehoben werden, dass es einen Eiweisskörper unzweifelhaft einschliesst, nämlich *A. Schmidt's* Paraglobulin.

Globulin der Blutkörperchen. Es giebt vermuthlich im ganzen Thierkörper kein zweites Gebilde, das so reich an dieser Globulinmodification wäre, als die rothen Blutkörperchen, welche alle andern Gewebe und Flüssigkeiten an Wirkung auf fibrinogene Flüssigkeiten übertreffen. Schon ein Vergleich mit dem Serum lehrt, dass der grösste Theil des *Schmidt*'schen Körpers nothwendig in den Körperchen enthalten sein müsse. Es ist indessen nicht möglich aus Blut denjenigen Theil dieses Globnlins isolirt darzustellen, der den Körperchen angehört, einfach aus dem Grunde nicht, weil man diese selbst nicht isoliren kann, ohne zugleich die fibrinoplastische Energie zu schädigen. Ein Extract aus möglichst serumarmen Blutkörpern bildet das beste Material zur Darstellung des Paraglobulin's. Man verdünnt dasselbe sehr stark, und leitet CO_2 ein, bis keine weitere Ausscheidung von Flocken mehr stattfindet. Derjenige Theil des Niederschlages, der sich in O haltigem Wasser wieder auflöst und welcher dann abgegossen werden kann, ist das Paraglobulin, der Rest besteht aus gequollenen Blutkörperchen. Wir werden später sehen, dass das so gewonnene Paraglobulin kein Zersetzungsproduct aus der färbenden Substanz der Körperchen sein kann, sondern im Stroma neben dem Farbstoffe präexistiren muss. Am vollkommensten wird das Paraglobulin der Blutkörperchen gewonnen, wenn man nach *Hoppe* geschlagenes Blut mit dem 10fachen Volumen einer Chlornatriumlösung von 3 pCt. mischt, vom Bodensatze der Blutkörperchen nach 24^h abgiesst, diesen von neuem mit der Salzlösung abwäscht, und dann die rothen Bestandtheile der Körperchen in Wasser auflöst. Hierbei bleibt eine Gallerte zurück, die durch Schütteln mit Wasser und Aether gereinigt, auf dem Filtrum gesammelt werden kann. Der so erhaltene Körper wirkt fibrinoplastisch und ist sehr leicht löslich in Salzlösungen, in verdünnten Alkalien und in Salzsäure von 0,1 pCt.

Das Protagon, von *O. Liebreich* im Gehirn zuerst entdeckt, wurde von *L. Hermann* in den rothen Blutkörperchen aufgefunden. Es mag hier vorweg bemerkt werden, dass dieser Körper nach seiner von *Liebreich* gefundenen Zusammensetzung das Auftreten freier Phosphorsäure in der Asche von Geweben erklärt. Das Protagon (C_{232} H_{240} N_4 PO_{44}?) enthält Phosphor und zerfällt bei der Behandlung mit Baryt in fette Säuren, eine Base, das Neurin, die den ganzen Stickstoff des Protagons enthält, und in Glycerinphosphorsäure (C_6 H_9 PO_{12}), welche letztere die Ursache der beim Veraschen zurückbleibenden reinen Phosphorsäure ist. Bevor das Protagon bekannt war, glaubte man die aus manchen Flüssigkeiten und Geweben, dem Gehirn besonders, gewonnene Glycerinphosphorsäure auf phosphorhaltige Fette zurückführen zu müssen. Da solche phosphorhaltige Fette (sog. Oleophosphorsäure) nicht zu existiren scheinen, so schliesst man jetzt aus der Glycerinphosphorsäure auf Protagon, das in der That überall da vorzukommen

scheint, wo jene Säure aufgefunden wurde, oder wo man Aschen mit sehr überwiegendem Phosphorsäuregehalte beobachtete. In Betreff der Blutkörperchen lagen bereits auf Protagon weisende Andeutungen vor, seit *Lehmann* gefunden hatte, dass mit Glaubersalz isolirte und gewaschene Blutkörperchen ein Aetherextract geben, das 22 pCt. saure Asche mit überwiegender Phosphorsäure enthält. Die »phosphorhaltigen Fette« des Blutes hat *Berzelius* schon den Blutkörperchen zugeschrieben. *Hermann* ging von der Löslichkeit der Stromata in Aether aus, worin das Protagon unter Umständen nämlich löslich ist. Das Verhalten der Blutkörperchen zu Wasser bei 60° C., zu Alkohol, Chloroform, gallensauren Alkalien, und anderen stromalösenden Substanzen stimmt endlich so sehr mit dem des Protagons überein, dass man dasselbe vielleicht als den überwiegenden Bestandtheil der Stromata betrachten darf.

Zur Darstellung des Protagons aus dem Blute wird geschlagenes Blut, oder das Wasserextract des Blutkuchens mit so viel Aether versetzt, dass sich nach starkem Umschütteln eine Aetherschicht an der Oberfläche absetzt. Dieses Verfahren wird unter schwachem Erwärmen öfter wiederholt, dann die Aetherportionen vereinigt und langsam verdunstet. Der Rückstand besteht aus einer meist ganz krystallinischen Masse, welche etwas Fett, Zersetzungsproducte des Protagons, viel Cholesterin in langen Nadeln, und in kleinen Nadelbüscheln krystallisirtes Protagon enthält. Zur Reinigung lässt man diese Masse erst in Wasser aufquellen, und behandelt dann mit kaltem Aether, der von dem gequollenen Protagon fast Nichts aufnimmt, sondern nur die anderen Stoffe entfernt. Der Rückstand löst sich in Alkohol von 50° C. leicht auf, woraus sich beim Abkühlen reines Protagon in schönen Krystallen ausscheidet. Dieselben sind N haltig, in reinem Aether unlöslich, wie das reine Protagon, das sich eben nur in fettsäurehaltigem Aether löst, quellen in Wasser erst zu knolligen Formen auf, welche sich in viel Wasser zu einer opalisirenden Flüssigkeit lösen und daraus beim Erwärmen mit Kochsalz in Flocken wieder ausfallen. Beim Verbrennen hinterlassen die Krystalle geschmolzene Phosphorsäure.

Die Menge des Protagons in den Blutkörperchen konnte noch nicht bestimmt werden. *Hermann* fand dasselbe im Serum nicht, es muss also auch hiernach ein Bestandtheil der Körperchen sein.

Wenn man sich nun vorstellt, dass das Stroma aus viel Protagon und wenig Eiweisskörpern (Paraglobulin) besteht, so wird das oben geschilderte Verhalten der Blutkörperchen erklärlich. Die kleinen Reste krümeliger und sehr klebriger Substanz, welche nach der Lösung der Stromata mittelst Aether häufig zurückbleiben, sind vermuthlich auf den Eiweissgehalt zu beziehen.

Hermann hat nun auch bei Gelegenheit der Untersuchung auf Protagon die Quellung der Blutkörperchen genauer studirt und gefunden, dass dieselbe keineswegs in der Bildung von Kugeln besteht, wie man früher meinte, son-

dern so vor sich geht, wie sie nur bei einem massiven Körper stattfinden kann. Es schwellen nämlich im Wasser oder in Aether die dickeren Ränder der Scheiben unverhältnissmässig rasch auf, so dass anfangs die nun entstandene Kugel an zwei gegenüberliegenden Puncten trichterförmige Einsenkungen zeigt, die auch später noch, wie ein Nabel, sichtbar bleiben. Diese Stellen entsprechen der centralen Depression der frischen Blutkörperchen. Wären die Blutkörperchen Bläschen mit flüssigem Inhalte, so müsste umgekehrt gerade das Centrum der Scheiben zuerst sich aufblähen und die Kugelbildung von hier ihren Anfang nehmen. Wie man sieht bemühte sich also die ältere Annahme, nach welcher die Blutkörperchen aus dünnen elastischen Membranen mit flüssigem Inhalte bestehen sollten, ein Factum zu erklären, das in Wahrheit nicht existirt, da die Quellung nicht in der Weise am Centrum der Scheiben beginnend, vor sich geht, wie man früher beobachtet zu haben glaubte. *H. Nasse* hat übrigens schon vor langer Zeit den Gedanken ausgesprochen, dass die rothen Blutkörperchen massiv und in ihrer ganzen Masse quellungsfähig seien, eine Annahme, welche den flüssigen Zustand des Inhaltes ausschliesst, weil nur ein fester Körper quellen kann.

Die Kerne der Blutkörperchen.

Das Stroma der Blutkörperchen ist nicht bei allen Thieren der einzige solide Bestandtheil der Körperchen; es schliesst sehr häufig, ja mit Ausnahme der Säuger, bei allen rothblütigen Thieren, noch einen Kern ein, und bei manchen Thieren, z. B. beim Frosch ist noch ein dritter Bestandtheil nachgewiesen, nämlich eine zwischen dem Kerne und der Peripherie sternförmig ausgebreitete etwas körnige Masse, vielleicht Protoplasma (*Hensen*).

Dass die Kerne schon im circulirenden Blute existiren, ist von manchen Seiten bestritten, weil man sie in den Gefässen lebender Thiere (Frosch) nicht sehe, allein man wird sie bei aufmerksamer Beobachtung auch dort nicht vermissen, nur sind sie nicht kuglig, wie in gelassenem Blute, sondern elliptisch, und im Vergleich zu der Veränderung, die sie nachträglich erfahren, sehr blass und minder körnig. Alle kernhaltigen Blutkörperchen sind elliptisch und frei von centraler Depression, und wenn der Kern nach dem Ablassen des Blutes sphärische Gestalt angenommen hat, bildet er sogar auf beiden Flächen der elliptischen Scheiben eine Ausbuchtung.

Gewiss ist es höchst auffallend, dass nur das Blut der Säugethiere sich durch den Mangel dieses Bestandtheils auszeichnet, dass nur einzelne (Kameel, Faulthier) unter ihnen kernhaltige Blutkörperchen besitzen. Es scheint indess, als ob vereinzelt in jedem Blute, auch beim Menschen kernhaltige Blutkörperchen vorkommen können. Im Foetus sind anfänglich bekanntlich alle Blutkörperchen kernhaltig. Als Hypothese mag es vielleicht gerechtfer-

tigt sein, die centrale Depression der kernlosen Blutscheiben für den Ausdruck eines ehemals vorhandenen Kerns zu nehmen.

Die Kerne der Blutkörperchen sind augenscheinlich höchst veränderliche Gebilde. Ihre Schrumpfung und das Auftreten von Körnchen darin machen sehr den Eindruck einer Gerinnung, doch tritt dies Alles im Froschblute noch eher ein, als Gerinnung des Plasma's in dem mikroskopischen Objecte zu bemerken ist. In den Gefässen des Mesenteriums erhält sich jedoch die Durchsichtigkeit und die elliptische Form der Kerne noch lange nachdem man alles Mögliche gethan hat den Frosch zu tödten (nach grossen Dosen von Strychnin z. B.). Das Gleiche gilt übrigens, wie bekannt, auch für den flüssigen Zustand des Plasma's in den Gefässen dieser Thiere. In Mesenterialgefässen von Hühnern sieht man dagegen sehr bald nach dem Erstickungstode die Kerne der Blutkörperchen sphärisch und trübe werden. Gegen die stromalösenden Agentien mit Ausnahme der ätzenden Alkalien, verhalten sich die Kerne resistent. Es verdient übrigens bemerkt zu werden, dass auch das Stromå der elliptischen Körperchen gegen viele dieser Einflüsse resistenter ist, als das der biconcaven Scheiben. Froschblutkörperchen z. B. werden zwar in gallensauren Alkalien sehr blass und entlassen den Farbstoff, aber die Stromata bleiben noch lange als blasse den Kern umgebende Höfe sichtbar.

Die Substanz der Blutkörperchenkerne scheint aus einem dem Fibrin ähnlichen Eiweisskörper zu bestehen. Behandelt man Blut von Vögeln oder überhaupt solches, das kernhaltige Blutkörperchen führt, nach der oben für die Darstellung des Paraglobulins angegebenen Methode, so hinterlassen die erst mit Salzlösung dann mit Wasser ausgewaschenen Blutkörperchen einen sehr beträchtlichen Rest. Derselbe besteht nur zum Theil aus Paraglobulin, ein anderer Theil ist wie das Fibrin in 10 procentiger Kochsalzlösung und in HCl 0,1 pCt. nur sehr allmählich löslich, und entspricht augenscheinlich einem vorwiegenden Bestandtheile der Kerne. (*Hoppe*.)

Das Hämoglobin.

(Syn. Blutfarbstoff, Blutkrystalle, Hämatoglobulin, Hämatokrystallin.)

Das Stroma der Körperchen ist der Träger des Blutfarbstoffs, der Kern ist stets ungefärbt. Ueber die Verbindungsweise des Hämoglobins mit dem Stroma wissen wir Nichts, wir können nur sagen, dass es davon getrennt werden kann, ohne die sonstigen Eigenschaften des Körperchens zu beeinträchtigen. Sein leichter Uebergang ins Serum scheint darauf zu deuten, dass es im Blute schon gelöst präexistire und dass seine Lösung zu den Imbibitionsflüssigkeiten des Stroma's gehöre.

Die Darstellung des Hämoglobins bietet keine Schwierigkeiten, seit man es als einen krystallisirenden Körper erkannt hat. *Leydig* und *Kölliker*

sahen zuerst in den Blutkörperchen von Fischen rothe Prismen, von denen man jetzt mit Bestimmtheit sagen kann, dass sie Hämoglobinkrystalle waren. Später fand *Reichert* im Uterus eines trächtigen Meerschweinchens, der in Spiritus conservirt war, rothe tetraëdrische Gebilde, welche Pseudokrystalle aus zersetztem Hämoglobin waren. Erst *Felix Kunde* stellte die echten Hämoglobinkrystalle aus dem Meerschweinchenblute dar. *Funke* erhielt darauf aus dem Milzvenenblute des Pferdes prismatische Krystalle und *Lehmann* zeigte, dass man aus dem Blute der meisten Thiere rothe Krystalle von verschiedener Form in grossen Mengen gewinnen könne. Nicht alles Blut ist gleich geeignet zur Gewinnung der Krystalle; Hundeblut, Pferdeblut, Meerschweinchenblut, Gänseblut scheinen die zweckmässigsten Materialien zu sein.

Das erste Erforderniss besteht in der Auflösung der Blutkörperchen, was durch Gefrieren, Aether, gallensaure Alkalien, Chloroform oder Alkohol erreicht wird. Hierzu kann zunächst geschlagenes Blut verwendet werden, oder auch der Blutkuchen, von dem man das Serum gut abtropfen lässt. Der Blutkuchen wird grob zerkleinert, mit dem gleichen Volumen Wasser einige Stunden zerrührt, durch Leinen vom Fibrin abfiltrirt, und diese Flüssigkeit weiter verarbeitet wie das geschlagene Blut. Nur beim Pferdeblute bietet sich Gelegenheit eine noch zweckmässigere Methode zu befolgen.

Es ist stets vortheilhaft gleich anfangs vom Serum so viel als möglich zu entfernen, allein der damit erreichte Vortheil wird beinahe wieder verloren durch die Nothwendigkeit, den Blutkuchen mit Wasser zu bearbeiten. Aus gekühltem Pferdeblute kann man dagegen nicht nur den grössten Theil des Serums als Plasma entfernen, sondern auch, was für die Gewinnung chemisch reinen Hämoglobins sehr wesentlich ist, die farblosen Blutkörperchen beseitigen. Das übrigbleibende Gemenge von rothen Körperchen und wenig Plasma kann man entweder nach *Rollett's* Methode gefrieren lassen oder mit Aether, oder mit gallensaurem Natron in der Kälte behandeln, bis die Blutkörperchen aufgelöst sind. Nach einiger Zeit scheidet sich dann das Fibrin als lockeres Gerinnsel ab, das alle der Lösung entgangenen Blutkörperchen, deren es immer einige giebt, einschliesst. Wenn die Blutkörperchen durch Gefrieren aufgelöst wurden, so scheidet sich auch etwas Stromasubstanz mit ab, von welcher die Flüssigkeit durch Papier abfiltrirt wird. Das Filtrat wird zweckmässig stark mit Luft geschüttelt, mit wenigen Tropfen Essigsäure bis zur kaum bemerkbaren sauren Reaction versetzt und nun so lange Weingeist zugegossen, als der anfänglich entstehende Niederschlag sich beim Umschütteln noch wieder löst. Bei 0° erstarrt dann in einigen Stunden die Flüssigkeit zu einem dichten Krystallbrei. Auf Filtern von grobporigem Papier lässt man nun die Mutterlange ablaufen, vertheilt hierauf die etwas abgepressten Krystalle in eiskaltem Weingeist (von 15 pCt.), schüttelt, lässt absetzen, und bringt den Bodensatz nach dem Decantiren auf

neue Filter, wo er anfangs mit verdünntem Weingeist, später mit Wasser von 0° gewaschen wird. Es ist unerlässlich, die Mutterlauge zuerst von den Krystallen zu trennen, bevor man das Auswaschen beginnt, da das Hämoglobin nur in kaltem Wasser oder in reinem, verdünnten Alkohol schwer löslich ist, während es sich in der irgendwie verdünnten Mutterlauge sehr leicht wieder auflöst. Zum Umkrystallisiren dient entweder verdünntes kohlensaures Ammoniak, oder Wasser von 40° C. Im ersteren Falle wird das Ammoniak mit einer darauf titrirten Phosphorsäure neutralisirt, und wieder Weingeist bis zur Ausscheidung der Krystalle zugefügt; im letzteren Falle geschieht die zweite Krystallisation durch Einengen im Vacuum oder durch Spirituszusatz. Nach wiederholtem Umkrystallisiren, wobei beträchtlicher Verlust unvermeidlich ist, erhält man die Krystalle rein, was daran zu prüfen ist, dass sie beim Veraschen reines Eisenoxyd hinterlassen, das in Salpetersäure gelöst mit molybdänsaurem Ammoniak keine Spur von Phosphorsäure anzeigen darf.

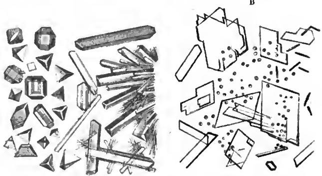
In ähnlicher Weise erhält man das Hämoglobin auch aus anderem Blute. Es ist mir jedoch bis jetzt nicht geglückt, aus geschlagenem Blute die Krystalle so rein zu erhalten, d. h. frei von phosphorsäurehaltiger Asche. Wahrscheinlich tragen die vom geschlagenen Blute untrennbaren farblosen Blutkörperchen, vielleicht auch die grosse Menge des Serumeiweisses, von welchen unvermeidlich etwas durch den Alkohol mitgefällt wird, die Schuld. Wird Aether zur Lösung der Körperchen und zur Ausscheidung des Hämoglobins verwendet, so kommt das Letztere freilich nicht in Betracht, dafür aber ist stets die Gefahr vorhanden, eine gallertige Substanz mit auszufällen, nämlich das Paraglobulin der Blutkörperchen.

Zahlreiche andere Methoden führen ebenfalls zur Ausscheidung krystallisirten Hämoglobins. Immer laufen dieselben anfangs darauf hinaus, lackfarbenes Blut zu erzeugen, worauf dann durch Verminderung des Lösungsvermögens der Mutterlauge entweder mittelst Verdunsten, oder mittelst Zusetzen von Weingeist, leicht löslicher Salze, Spuren von Säuren, oder unter der Einwirkung des atmosphärischen Sauerstoffs die Krystallisation erfolgt. In vielen Fällen genügt es, das Blut nur zu verdünnen und dann Tropfen davon verdunsten zu lassen.

Obgleich keine der letzteren Methoden zur Gewinnung reiner Krystalle zu empfehlen ist, so haben sie doch den Vortheil, schnell zum Ziele zu führen. Man hat mittelst der einen oder der andern bis jetzt noch in jedem zur Untersuchung genommenen rothen Blute krystallisirbares Hämoglobin gefunden. Dies gilt für das Blut vom Menschen, Hund, Pferd, Katze, Rind, Schwein, Kaninchen, Ratte, Meerschweinchen, Eichhörnchen, Maus, Iltis, Maulwurf, Hamster, Taube, Gans, von vielen Fischen und vom Frosch. Nach alledem ist nicht zu zweifeln, dass überhaupt jedes rothe Blut krystallisirbaren Farbstoff enthält.

Eigenschaften und chemische Zusammensetzung des Hämoglobins. Nach den Analysen von *Hoppe-Seyler* enthalten 100 Theile reinen Hämoglobins (die Asche war frei von PO_5, CaO und MgO) C 54,2 — H 7,2 — Fe 0,42 — N 16,0 — O 21,5 — S 0,7. Eine frühere Analyse von *C. Schmidt*, der unreines phosphathaltiges Hämoglobin untersuchte, stimmt nach Abzug der Asche minus Fe mit dieser Angabe überein. Das Moleculargewicht des Hämoglobins ist hiernach so hoch (= 13280), dass die Aufstellung einer Formel gefährlich erscheinen muss, bei den Fehlergrenzen, innerhalb welcher überhaupt die Analyse ausgeführt werden kann. Aus den angeführten Zahlen berechnet sich für das Hämoglobin die colossale Formel $C_{1200} H_{960} N_{154} Fe_2 S_6 O_{354}$ (*Preyer*). Schon *Lehmann* bemerkte, dass der Schwefelgehalt seines sehr unreinen Hämoglobins mit dem des Eiweisses verglichen, sehr gering war und ich möchte hinzufügen, dass das Hämoglobin wahrscheinlich überhaupt gar keinen Schwefel enthält, sondern dass derselbe in der *Hoppe*'schen Analyse noch von Verunreinigungen mit Eiweiss (Globulin) herrührt. Aus mehreren Grms. trocknen nach der obigen Methode aus Pferdeblut dargestellten und wiederholt umkrystallisirten Hämoglobins erhielt ich nach dem Verbrennen mit kohlensaurem Natron und Salpeter keine Fällung von schwefelsaurem Baryt auf Zusatz von Chlorbarium. Nur beim Schmelzen mit Aetzkali erhielt ich eine Masse, welche mit Nitroprussidnatrium schwach violette Färbung annahm (Schwefelkalium).

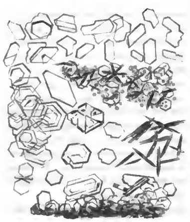
Das Hämoglobin der meisten Blutarten krystallisirt im rhombischen Systeme, nur das des Eichhörnchen im hexagonalen (*Rollett*, *v. Lang*). Die Krystalle des Meerschweinchenblutes, welche man früher allgemein für Tetraëder des regulären Systems hielt, gehören nicht diesem an, sondern ebenfalls dem rhombischen. An gut ausgebildeten Krystallen sind zwei gegenüberliegende, gleichwerthige Kanten durch Flächen ersetzt. Die Te-



Hämoglobin vom Meerschweinchen. Hämoglobin aus Pferdeblut. (B in rhombischen Tafeln).

traëder sind Hälften einer rhombischen Pyramide, sog. rhombische Sphenoïde. Die prismatischen Krystalle des Hämoglobin's vom Pferde bilden zuweilen sehr dünne rhombische Plättchen, aus welchen jedoch durch Umkrystallisiren wieder dicke Prismen entstehen.

Hämoglobin aus menschlichem Blute bildet verlängerte Rechtecke, theils Rhomben und vierseitige Prismen durch zwei darauf stehende Endflächen geschlossen. Die langen nadelförmigen Krystalle des Hundeblutes sind vierseitige, von einer Endfläche geschlossene Prismen, die der Katze mit zwei schief aufgesetzten Endflächen. Neben diesen Krystallen kommen bei der Katze auch dünne rhombische Tafeln, sowie sechsseitige Tafeln, gebildet aus einem rhombischen Prisma mit abgestumpften scharfen Kanten und aus der Endfläche, vor. Die Hämoglobinkrystallisation aus Kaninchenblut gleicht am meisten der des Menschen. Die hexagonalen Krystalle des Eichhörnchens werden aus sechsseitigen Prismen und der Endfläche gebildet.



Hämoglobin vom Eichhörnchen.

Optische Eigenschaften der Hämoglobinkrystalle. Das Hämoglobin hat eine schön rothe Farbe. Alle Hämoglobinkrystalle sind doppelbrechend und pleochromatisch, beim Meerschweinchen in einer Richtung, je nach Lagerung der Krystallaxen, im polarisirten Lichte gesehen, sehr dunkel blauroth, in der dazu fast senkrechten Richtung hell scharlachroth. So erscheinen sie unter dem Mikroskope zwischen gekreuzten *Nicol*'schen Prismen hell, jedoch nicht in allen Azimuthen, sondern abwechselnd hell und dunkel, ein Mal roth, in der folgenden Lage purpurfarben. Am schönsten ist die Pleochromasie an den hexagonalen Tafeln des Eichhörnchenblutes zu beobachten. Durch die Endfläche, in der Lage, in welcher sie gewöhnlich beobachtet werden, zwischen gekreuzten Nicols gesehen, bleiben sie in allen Azimuthen dunkel, steht aber eine der Platten auf der Kante, so dass man durch die Prismaflächen sieht, so erkennt man beim Drehen der Nicols die Doppelbrechung, indem sie bald blauroth, bald scharlachfarben erscheinen.

Alle Hämoglobinkrystalle enthalten Krystallwasser und verwittern nach raschem Trocknen bei 0° über Schwefelsäure oder Chlorzink zu hellziegelrothem Pulver, das bei 110—120° nur noch 3—4 pCt.

Wasser abgiebt. Von neuem gelöst liefert die trockene Masse wieder die vorigen Krystalle. Die procentische Menge dieses Wassers wurde noch nicht bestimmt.

Löslichkeit. Obwohl die procentische Zusammensetzung des Hämoglobins verschiedenen Ursprungs keine Differenzen bietet, ist doch die Löslichkeit ausserordentlich verschieden. Manche Krystalle scheinen hygroskopisch zu sein, und zerfliessen sehr leicht, so die des Rinder- und Schweineblutes. Hämoglobin vom Menschen und Kaninchen ist sehr leicht löslich, das des Pferdes leichter, als das vom Hunde oder der Katze, und diese wieder leichter, als das Meerschweinchenhämoglobin. Lösungen von Pferdehämoglobin bei 40° C bereitet, enthalten 5 pCt. bei 100° trockene Substanz, vom Hundeblute 4 pCt., bei 5° C jedoch nur 2 pCt; dennoch krystallisiren bei 40° C gesättigte Lösungen ohne Alkoholzusatz oder Verdunstung beim Abkühlen nicht wieder. (S. unten.)

In sehr verdünnten, kaum auf Pflanzenfarben reagirenden Alkalien ist das Hämoglobin leicht löslich, auch in Ammoniak, in kohlensauren Alkalien, und in kohlensaurem Ammoniak. Aus solchen Lösungen krystallisirt durch Verdunsten oder Alkoholzusatz nur ein sehr kleiner Theil aus, der Rest scheidet sich erst aus, wenn die Basen durch Säuren genau gesättigt werden. Das Hämoglobin verhält sich demnach wie eine Säure. In keiner Säure ist es ohne Zersetzung löslich, dagegen löst es sich etwas in gesättigter Kochsalzlösung, woraus es jedoch durch pulverisirtes Salz, auch durch festes kohlensaures Kali wieder ausgeschieden wird. Hierauf beruht offenbar die Ausscheidung des hellrothen Sedimentes, welches man nach dem Eintragen vieler Salze in Blut erhält. Bei einer gewissen Concentration kann dieses Sediment aus Hämoglobinkrystallen bestehen (*Bursy*), öfter indessen wird es ganz von sehr kleinen Pseudoblutkörperchen gebildet, die den Hämoglobinrest desselben darstellen.

Zersetzungen. Trocknet man reines Hämoglobin des Meerschweinchens, welches seiner Schwerlöslichkeit wegen kaltes Wasser kaum färbt, rasch über Chlorzink oder Schwefelsäure bei mittlerer Temperatur, so werden die Krystalle sehr dunkel und an den durchsichtigen Kantentheilen grün. Jetzt mit Wasser benetzt zerfallen sie sogleich unter Bildung einer sehr dunklen, braunrothen Lösung. Das Hämoglobin zersetzt sich also schon beim Trocknen über 0°. Unter 0° eben so getrocknet, ist es bedeutend haltbarer, vielleicht gar nicht zersetzlich, denn *Hoppe* fand diese ziegelrothe Substanz noch nach dem Trocknen im Luftbade bei 100° unzersetzt und mit schön rother Farbe löslich. Die Lösungen des Hämoglobins in Wasser zersetzen sich bei 0° nicht, in kühlen Räumen nur langsam, dagegen schon nach einigen Stunden bei 15° C, und zwar um so leichter, je concentrirter sie sind. In verdünnten kohlensauren Alkalien oder Ammoniak gelöst, lässt sich das Hämoglobin dagegen theilweise wochenlang bei 15° C unzersetzt

erhalten. Angekündigt wird die Zersetzung sogleich durch eine Veränderung der Farbe, das schöne Roth macht einer schmutzigen Farbe Platz, die im auffallenden Lichte braun, im durchfallenden bei dünneu Schichten grün ist. Dabei nimmt die wässerige Lösung deutlich saure Reaction an. Sehr schwache Säuren, wie CO_2, Borsäure, bringen die Erscheinung nur langsam hervor, andere Säuren bewirken sie augenblicklich. Aetzende Alkalien im Ueberschuss, sehr starkes Ammoniak oder Barytwasser erzeugen dasselbe, auch Metallsalze, wie Kupfer- und Eisenvitriol, Eisenchlorid, Quecksilberchlorid und salpetersaures Silberoxyd erzeugen zunächst den Farbenwechsel, und dann erst treten Niederschläge auf. Für das Studium der mannigfachen merkwürdigen Eigenschaften des Hämoglobins ist es erforderlich, zuvor die Ursachen dieser Veränderung kennen zu lernen.

Schon die Farbe der zersetzten Hämoglobinlösung deutet darauf, dass hier ein anderer gefärbter Körper entsteht, und zwar der bekannte dichroïtische Farbstoff, der schon *Berzelius*, *Mulder*, *Lecanu*, *Simon*, *v. Wittich* und *Lehmann* bekannt war, und ehemals fälschlich für den eigentlichen Blutfarbstoff gehalten wurde. Aus dem Hämoglobin geht erst jenes Hämatin als Zersetzungsproduct hervor, in den einen Fällen durch Einwirkung der Säuren, in den anderen durch die ätzenden Alkalien.

Das Hämatin.

Darstellung. Statt reinen Hämoglobins dient zweckmässig geschlagenes Blut als Material. Man trägt so lange pulverisirtes kohlensaures Kali ein, bis die Masse zu dickem Brei gesteht, sammelt diesen, wäscht mit concentrirter Pottaschenlösung aus und trocknet den auf Glasplatten gestrichenen Niederschlag unter 100°. Nach dem Zerreiben der braunen Masse, wird dieselbe mit absolutem Alkohol ausgekocht, so lange als derselbe sich noch färbt, und die klare alkalische Lösung mit alkoholischer Weinsteinsäurelösung versetzt. Anfangs entsteht ein braunrother Niederschlag, der sich erst im Ueberschuss der Säure wieder löst, während dann ein weisser krystallinischer Niederschlag von saurem weinsteinsaurem Kali entsteht. Nach Entfernung des Letzteren und Eindunsten der Lösung bis auf $\frac{1}{10}$ des Volums scheiden sich beim Erkalten aus krystallinischem salzsauren Hämatin (Hämin *Teichmann*) bestehende dunkle Krusten und Häute aus, welche anfangs mit Alkohol später mit heissem Wasser zu waschen sind.



Krystalle des salzsauren Hämatins.

Um das Hämatin aus dieser Verbindung abzuscheiden, wird sie in Ammoniak gelöst, zur Trockne verdunstet, längere Zeit auf 130° erhitzt, mit siedendem Wasser das Chlorammonium entfernt, und der Rückstand

getrocknet. Das Hämatin C_{96} H_{51} Fe_3 N_6 O_{18} (*Hoppe-Seyler*) wurde bisher nur amorph erhalten, als blauschwarzes, beim Reiben rothbraunes Pulver. Es wird bei 180° noch nicht zersetzt, stärker erhitzt, verkohlt es ohne Aufblähung, und hinterlässt an der Luft verbrannt 12,8 pCt. reines Eisenoxyd. In Wasser, Alkohol, Aether oder Chloroform ist es ganz unlöslich, leicht löslich in Alkalien, in Ammoniak und in Säuren, sowie in ammoniakalischem oder säurehaltigem Alkohol. Die Lösung in Ammoniak verliert bei 100° C abgedampft, das Ammoniak nicht, das vielmehr erst gegen 130° ganz entweicht. Der Rückstand ist deshalb vor dem Erhitzen in Wasser noch löslich. Die alkalischen Lösungen des Hämatins sind dichroïtisch, im auffallenden Lichte braunroth, im durchfallenden bei dicker Schicht granatroth, bei dünner, bouteillengrün. Säuren bilden damit monochromatische braune Lösungen. Aus der ammoniakalischen Lösung fällen Chlorcalcium und Chlorbarium, Hämatinkalk und -Baryt in braunen Flocken.

Einer älteren oft bezweifelten Angabe *Mulder's* zufolge, soll sich das Hämatin (*Mulder* kannte es schon, wenn auch im unreinen Zustande) in concentrirter Schwefelsäure lösen, und mit Wasser versetzt, einen schwarzen eisenfreien Körper ausscheiden, während unter Wasserstoffentwicklung Eisenoxydul in Lösung gehe. *Hoppe-Seyler* ist dieses ebenfalls gelungen; er erhielt beim Zerreiben des Hämatins mit Schwefelsäure eine dichroïtische, in dünnen Schichten grüne, in dickeren rothbraune Lösung, die mit Wasser eisenfreies Hämatin abschied, als einen in Alkalien und in Ammoniak leicht löslichen Körper, der im Gegensatze zum eisenhaltigen Hämatin in verdünnten Säuren unlöslich war. Aus der ammoniakalischen Lösung durch Verdunsten gewonnen, bildet das eisenfreie Hämatin einen metallisch glänzenden, blauschwarzen Rückstand.

Durch Kochen mit verdünnter Salpetersäure oder Behandlung mit Chlor in alkalischer Lösung wird das Hämatin rasch zersetzt und entfärbt. Es verdient Beachtung, dass das Bilirubin der Galle, für dessen Entstehung aus Hämoglobin zahlreiche physiologische Anhaltspuncte existiren, mit dem eisenfreien Hämatin polymer ist. Die Entstehung aus dem Hämatin würde dann durch folgende Gleichung anschaulich:

$$\underbrace{C_{96}\,H_{18}\,N_6\,Fe_3\,O_{18}}_{\text{Hämatin.}} + 3\,HO = 3\,\underbrace{(C_{32}\,H_{18}\,N_2\,O_6)}_{\text{Bilirubin.}} + 3\,FeO.$$

Salzsaures Hämatin. (Syn. Hämin, *Teichmann*.) $C_{96}\,H_{51}\,N_6\,Fe_3\,O_{18}\,HCl$ ist die Verbindung des Hämatins, welche direct aus dem Blute gewonnen wird. *Hoppe* wies zuerst nach, dass die stets erforderliche Gegenwart von Chloralkalien für die Gewinnung der *Teichmann*'schen Krystalle auf dem Gehalte von HCl im Hämin beruhe. Es giebt viele Methoden, aus zersetztem Hämoglobin krystallinisches, dunkles Pigment zu erhalten und es leidet wohl

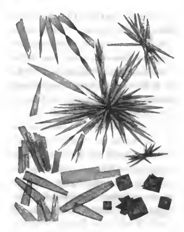
keinen Zweifel mehr, dass die Krystalle von *Teichmann* sowohl, wie die von *Lehmann* dasselbe seien. *Lehmann* behandelte die Wasserextracte vom Blutkuchen direct mit oxalsäurehaltigem Aether, oder das durch Sieden des Blutextracts gewonnene braune Coagulum mit säurehaltigem Alkohol um das Hämatin zu lösen, und möglichst von Acidalbumin zu trennen. Aus der ersteren Lösung erhielt er die Pigmentkrystalle durch blosses Verdunsten oder durch Zusatz von zerflossenem Chlorcalcium, aus der letzteren durch Zufügen von schwefelsaurem Natron. Ich habe diese Hämatinkrystalle *Lehmann's* oft gesehen und zweifle nicht daran, dass sie nur Formmodificationen der auch von *Teichmann* gewonnenen Krystalle waren. Die Angabe *Lehmann's*, dass die *Teichmann*'schen Krystalle in säurehaltigem Alkohol schwerer löslich seien, ist durch *Rollett* widerlegt.

Da das Hämatin aus dem Hämoglobin stets neben einem Eiweisskörper auftritt, und da man ferner suchen muss, es womöglich direct aus dem Blute zu gewinnen, so haben die verschiedenen Methoden der Darstellung vorzugsweise auf die Entfernung der durch die Säuren modificirten Eiweisskörper, besonders des Acidalbumins Rücksicht genommen. Zwei sehr empfehlenswerthe Methoden hat in neuerer Zeit *Hoppe-Seyler* angegeben. Man verdünnt das geschlagene Blut mit dem doppelten Volumen Wasser, fällt das Eiweiss mit Bleiessig aus, filtrirt die bleihaltige Hämoglobinlösung ab, entfernt aus dieser das Blei mit kohlensaurem Natron, und verdunstet nun die ziemlich eiweissfreie Lösung, deren Rückstand das Material zur Hämatingewinnung ist. Der zweite Weg bezweckt, aus defibrinirtem Blute die Blutkörperchen so weit als möglich zu isoliren, wozu eine Mischung von 1 Th. gesättigter Steinsalzlösung mit 9 Th. Wasser dient, die in grossen Ueberschüssen zum Blute gesetzt, Senkung der geschrumpften rothen Körperchen bewirkt, so dass dieselben von neuem mit der Salzlösung übergossen durch Decantiren gereinigt werden können. Nach dem Trocknen der Körperchen bei niederer Temperatur, werden dieselben mit dem 20fachen Gewichte Eisessig zerrieben, auf dem Wasserbade einige Stunden erwärmt bis Alles gelöst ist und die blauschwarze Lösung sodann mit dem 5—6fachen Volumen Wasser verdünnt, worauf die Ausscheidung der Krystalle, freilich erst nach wochenlangem Stehen, erfolgt. Gereinigt werden die Letzteren durch Abgiessen der Mutterlauge, Kochen mit Eisessig, erneuertes Fällen mit Wasser, was jetzt rasch geschieht, weil das Acidalbumin, das die Ausscheidung zuerst verlangsamte, mit der Mutterlauge entfernt wurde, und endliches Auswaschen mit Wasser. Aus dem Rückstande des mit Bleiessig gefällten Blutes wird das salzsaure Hämatin ebenso gewonnen, nur muss vorher etwas Kochsalz zugefügt werden.

Das reine salzsaure Hämatin entwickelt, wie *Hoppe-Seyler* gefunden, mit Schwefelsäure erwärmt, Chlorwasserstoff, es enthält 3,64 pCt. Chlor. Der Körper krystallisirt in dünnen rhombischen Blättchen, die, wenn sie

klein sind, selten abgestumpfte Winkel zeigen, nach der *Rollett*'schen oder *Lehmann*'schen Methode gewonnen, wobei man oft etwas grössere Krystalle bekommt, öfter modificirte Formen darstellen, wie die in den beigefügten, *Lehmann's* Präparaten entnommenen Figuren.





Die Krystalle sind nach *Rollett's* Beobachtungen doppelbrechend und pleochromatisch.

Nur in Essigsäure und in Salzsäure ist das salzsaure Hämatin ohne Zersetzung löslich, in Alkalien gelöst bilden sich natürlich Hämatinlösungen, während Chloralkalien entstehen.

Häminprobe. Die *Teichmann*'schen Krystalle, wie die Krystalle des salzsauren Hämatins gewöhnlich nach ihrem Entdecker genannt werden, sind eins der schätzenswerthesten Mittel zum Nachweise von Blut. Ein stecknadelknopfgrosses Stückchen eingetrockneten Blutes reicht für die in folgender Weise anzustellende Probe vollkommen aus. Man zerreibt oder zerdrückt das Stückchen mit einer Spur Kochsalz zu feinem Pulver, breitet es trocken auf einem Objectträger flach aus, und lässt concentrirte Essigsäure (Eisessig) bis zur Erfüllung des ganzen Raumes unter dem Deckgläschen (das vorher aufgelegt wird) zufliessen. Hierauf wird schwach erwärmt, bis die Essigsäure gerade Blasen zu werfen beginnt, und das Präparat einige Minuten zum Abkühlen der Ruhe überlassen. Wenn Blut zugegen war, findet sich das Sehfeld mehr oder weniger erfüllt von Häminkrystallen, die zwischen farblosen Krystallen von Kochsalz, essigsaurem Natron und farblosen Schollen von Acidalbumin liegen. Sollten die Krystalle sehr klein sein, oder statt ihrer viel amorphes braunes Pigment in Klümpchen auftreten, so setzt man dem Präparate vom Rande des Deckgläschens her wieder etwas Essigsäure zu und wiederholt das Verfahren. Man



Teichmann'sche Krystalle.

achte darauf, ob sich um die dunklen Körnchen der zu untersuchenden Masse braunrothe Hofe bilden; in diesem Falle ist man sicher nach dem Abkühlen daselbst sogleich die Häminkrystalle zu finden. Mit flüssigem Blute gelingt die Probe nicht, sondern erst nach dem Eintrocknen. Auch gekochtes Blut ist durch dieses Verfahren noch zu erkennen.

Eiweisssubstanzen aus dem Hämoglobin. Wenn sich aus dem Hämoglobin Hämatin bildet, tritt stets noch eine zweite Substanz als Zersetzungsproduct auf, welche den Eiweisskörpern zuzuzählen ist. Die Behandlung mit Eisessig liefert eine farblose Gallerte, in der das Hämatin nach dem Abkühlen nur eingesprengt vorkommt, doch ist es schwer dieselbe davon zu befreien. In ihren Eigenschaften gleicht diese Gallerte dem sog. Acidalbumin, einer Substanz, welche aus allen Eiweisskörpern durch concentrirte Essigsäure gebildet wird. Hämoglobin mit Aetzalkalien behandelt, liefert Gemenge alkalischer Hämatinlösungen mit Kalialbuminat, so dass beim Neutralisiren ein starker Niederschlag entsteht, der sich in überschüssiger Säure sogleich wieder löst. Hat man das Hämoglobin mit verdünnter Salzsäure behandelt, so verhält sich die Lösung, abgesehen von der Farbe, ganz wie eine Syntoninlösung. Alle diese Lösungen liefern indess nur stark rostbraun gefärbte Neutralisationsniederschläge, da das Eiweiss die bekannte Eigenschaft besitzt Farbstoffe auf sich niederzuschlagen. Ebenso entsteht durch Kochen in Hämoglobinlösungen Coagulation mit Ausfällung des Pigments. Aus allen diesen Niederschlägen kann die färbende Substanz (Hämatin) nur entfernt werden durch Trocknen und längeres Erwärmen mit säurehaltigem Alkohol. Dabei wird jedoch immer eine Eiweisssubstanz erhalten, die viel schwerer löslich ist als die ursprüngliche, ganz so wie bei gleicher Behandlung gewöhnlichen Eiweisses oder des Kalialbuminats. Das vom Hämoglobin abgespaltene Eiweiss ist öfter als Globulin bezeichnet worden, aber mit geringem Rechte. Veranlassung dazu war der Umstand, dass *Berzelius* den Blutkörperchen Globulin zuschrieb. Obwohl nun das Paraglobulin in allen Blutkörperchen vorkommt, so kann man doch keine einzige Thatsache vorbringen, welche beweist, dass Globulin aus Hämoglobin entsteht. Hier ist zunächst ein Irrthum *A. Schmidt's* zu berichtigen, der dem Hämoglobin fibrinoplastische Eigenschaften zuschreibt. Allerdings haftet dem Hämoglobin die fibrinoplastische Substanz leicht an, allein ich habe niemals gut ausgewaschenes und umkrystallisirtes Hämoglobin gegen fibrinogene Flüssigkeiten fibrinoplastisch wirksam gefunden.

Beim Einleiten von CO_2 in sehr verdünnte Hämoglobinlösungen bildet sich ein flockiger Niederschlag, den *A. Schmidt* fibrinoplastisch wirksam und in seinen Reactionen vom Globulin nicht verschieden fand. Auch diese Substanz war indessen sicher eine Verunreinigung, war Paraglobulin, das dem Hämoglobin von vornherein beigemischt war. In reinen Hämoglobinlösungen erzeugt CO_2 zwar auch einen flockigen Niederschlag, allein dieser wirkt nicht

auf Fibrinogen, und verhält sich in seinem Aussehen unter dem Mikroskope so eigenthümlich, dass er mit keiner andern Substanz verwechselt werden kann. Er bildet nämlich lange, farblose Fasern, welche Bindegewebsfibrillen zum Verwechseln ähnlich sehen. Ganz ähnliche Ausscheidungen treten auch ohne CO_2, nur etwas langsamer, beim Durchleiten von Wasserstoff, oder nach tagelangem Stehen bei 15° an der Luft auf. In äusserst verdünnten Säuren und Alkalien löst sich der Niederschlag sehr leicht auf, durch Neutralisation entsteht er von neuem, aber nicht mehr mit jener seltsamen, fasrigen Beschaffenheit. Was diese Substanz vom Globulin sehr bestimmt unterscheidet, ist ihre Unlöslichkeit in sauerstoffhaltigem Wasser. Immerhin verdient dieselbe, weil sie bis heute wahrscheinlich das einzige chemisch reine Eiweiss vorstellt, alle Beachtung. Sie entsteht jederzeit, wenn überhaupt Hämatin aus Hämoglobin gebildet wird, auch bei den weiter unten zu besprechenden Eingriffen.

Das Hämoglobin gehört zwar nach Allem angeführten zur Gruppe der Eiweisssubstanzen, allein man würde Unrecht thun, wenn man es nicht vor diesen besonders auszeichnete. Das Eiweiss ist hier nur Zersetzungsproduct und das andere Product, das Hämatin, erscheint vor der Hand als ein Körper sui generis. 100 Theile Hämoglobin liefern annähernd 4 Theile salzsaures Hämatin, der Rest von 96 pCt. ist wahrscheinlich zum grössten Theile Eiweiss. Dennoch unterscheidet sich das Hämoglobin in vielen Reactionen sehr wesentlich von den Eiweisskörpern, und man kann sagen, dass alle Eiweissreagentien, welche nicht zugleich die Spaltung des Hämoglobins bewirken, negative Resultate geben. Kupfervitriol, Eisenvitriol, Quecksilberchlorid, Silbernitrat, sämmtliche Bleiacetate, geben in Hämoglobinlösungen keine Niederschläge, nicht einmal Trübungen. Sobald indessen nach dem Zusatze jener Salze die schöne rothe Farbe verloren gegangen und die des Hämatins hervortritt, was nach einiger Zeit nie ausbleibt, erscheinen auch die für die Reagentien charakteristischen Eiweissniederschläge. Andere Reagentien, welche sofort die Zersetzung, und mithin die Entstehung des Eiweisses bewirken, geben natürlich auch sofort Eiweissreactionen, so Essigsäure und Ferrocyankalium, salpetersaures Quecksilberoxyd, concentrirte Mineralsäuren, Iod, Chlor etc. Um Missverständnisse zu vermeiden, mag hier noch die Bemerkung Platz finden, dass ein farbloses Hämoglobin, welches *Lehmann* als reines Hämoglobin betrachtete, und das nach ihm nur von einem zweiten als Verunreinigung beigemengten Körper gefärbt sein sollte, nicht existirt. *Lehmann*, der das Hämoglobin für sehr reines, krystallisirtes Eiweiss hielt, glaubte den Mangel einiger Eiweissreactionen, der ihm schon bekannt war, eben auf die Reinheit gegenüber den andern Eiweisskörpern zurückführen zu müssen. Da jedoch im zersetzten Hämoglobin keine jener Reactionen ausbleibt, so dürfte die hier gegebene Erklärung vorzuziehen sein.

Hämoglobin das an der Luft bei etwa 15° getrocknet wurde, oder con-

centrirte Lösungen, die einige Zeit bei derselben Temperatur aufbewahrt und dann eingedunstet wurden, sind ebenfalls zum grössten Theile zersetzt. Weiter unten werden die Beweise gebracht werden, dass ein Theil dieser Substanz sich jedoch nach jahrelanger Conservirung noch so verhält, wie unzersetztes Hämoglobin. Nach *Hoppe's* Beobachtungen ist ein Theil dieser Masse in Wasser unlöslich, und bleibt als brauner, von Hämatin gefärbter Albuminstoff zurück. In Chlornatriumlösung quillt der Letztere nur schleimig auf ohne sich zu lösen. An sehr verdünnte Salzsäure giebt er einen Eiweisskörper ab (Syntonin?), während ein anderer zurückbleibt. Durch kochendes Wasser wird der unlösliche Theil fester, undurchsichtig und weisslich. Der in Wasser lösliche Theil reagirt sehr deutlich sauer, und hält Hämatin in Lösung. Da dieser Antheil weder durch verdünnte Essigsäure noch durch kohlensaures Alkali gefällt wird, und doch beim Kochen coagulirt, so scheint er vom Serumeiweiss kaum verschieden zu sein. Aus diesen wenigen bis jetzt gefundenen Thatsachen geht bereits zur Genüge hervor, dass nicht einer, sondern mehrere Eiweisskörper aus dem Hämoglobin entstehen.

Die Säuren des Hämoglobins. Ausser den genannten Zersetzungsproducten treten noch freie Säuren auf. Man erkennt dieselben leicht an der sauren Reaction zersetzter Hämoglobinlösungen, wenn man die Probe so anstellt, dass der Farbstoff nicht stört. Hämoglobin färbt Papier so intensiv, dass vom Lackmuspapier direct nur bei ziemlich stark saurer Reaction Gebrauch zu machen ist. Man muss deshalb Tröpfchen der Flüssigkeit untersuchen, die mit Hinterlassung des Farbstoffes durch vegetabilisches Pergament hindurch diffundirt sind. Auch mit Lackmus gefärbte Plättchen von gebranntem Thon oder Gyps sind nach Versuchen von *O. Liebreich* anwendbar, da man von ihnen das Hämatin und Hämoglobin nachträglich abspülen und dann die Reaction erkennen kann. Nach *Hoppe's* Beobachtungen rührt die saure Reaction von Ameisensäure, Buttersäure, anderen noch nicht näher bestimmten flüchtigen Säuren und von einer nicht flüchtigen in Alkohol löslichen Säure her.

Hinsichtlich der chemischen Constitution des Hämoglobins können die angeführten Thatsachen nur zeigen, dass dieselbe sehr complicirt sei, in Betreff der Bedeutung des Hämoglobins für die physiologischen Vorgänge eröffnen sie jedoch bereits eine weite Aussicht.

Das optische Verhalten des Hämoglobins, das zuerst von *Hoppe-Seyler* und von *Stokes* näher untersucht wurde, ist deshalb von ganz besonderer Wichtigkeit, weil es den schlagendsten Beweis liefert, dass dieser Körper der eigentlich färbende Bestandtheil des Blutes ist, dass er mithin in den rothen Blutkörperchen präexistirt. Der Doppelbrechung und der Pleochromasie der Krystalle des Hämoglobins wurde schon erwähnt, ebenso, dass sie unter 0° getrocknet ein rein rothes Pulver bilden. Die Lösung ist eben-

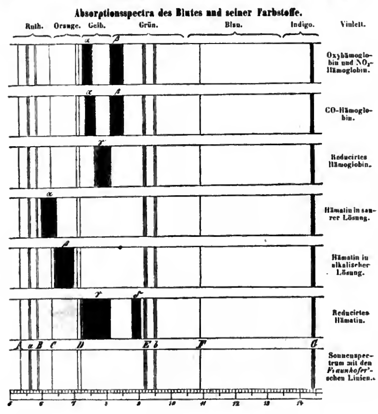
falls schon roth, wenn sie unter Luftzutritt bereitet wurde. Um die Wirkung auf das durchfallende Licht festzustellen hat zuerst *Hoppe-Seyler* das Spectrum angewendet, indem er Lösungen von verschiedenem Gehalte in stets gleich dicker Schicht vor den Spalt des Spectralapparates brachte. Beginnt man mit einer concentrirten Lösung, so sieht man vom Spectrum Alles verdeckt, bis auf den rothen Theil und höchstens ³/₄ von dem Theile zwischen den *Fraunhofer*'schen Linien C und D bleibt hell; das Gelb ist also verdeckt. Bei fortgesetztem Verdünnen tritt Aufhellung bis D ein, dann tritt Licht zwischen den Linien E und F im Grün auf, nach weiterer Verdünnung erhellt sich auch der Theil jenseits F und das Spectrum dehnt sich bis zum Violett aus. Bei diesem Grade der Verdünnung bleiben jetzt nur noch zwei Absorptionsstreifen im grünen Theile des Spectrums, zwischen D und E, die am deutlichsten sind bei einem Gehalte von $^1/_{1000}$ Hämoglobin in 1 Ctm. dicker Schicht der Lösung. Sie sind jedoch bei $^1/_{10000}$ ebenfalls nicht zu übersehen. Der erste Absorptionsstreif des Hämoglobins, (α), welcher der Linie D zunächst liegt, ist schmäler, dunkler und besser begrenzt, als der zweite, (β), der bis nahe an E reicht. Zwischen beiden findet sich ein heller Zwischenraum. Mit zunehmender Verdünnung verschwindet β auch zuerst.

Stokes machte nun die interessante Entdeckung, dass diese Streifen durch Zusetzen Sauerstoff absorbirender Flüssigkeiten zum Schwinden gebracht werden, während statt ihrer der helle Zwischenraum von einem breiten Schatten (γ) mit verwaschenen Rändern bedeckt wird. Durch Schütteln mit Luft schwindet dann der breite Schatten γ wieder, und die Streifen α und β kehren zurück. Man kann zu diesen Versuchen Gemische von Eisenvitriol, Weinsteinsäure und überschüssigem Ammoniak, Schwefelammonium, oder ammoniakalische Lösungen von weinsteinsaurem Zinnoxydul benutzen. In kleiner Menge in der Hämoglobinlösung vertheilt bewirken diese Flüssigkeiten sogleich die genannte Veränderung der Lichtabsorption, Schwefelammonium wirkt etwas langsamer. Da sich die reducirenden Lösungen auf Kosten des Sauerstoffs im Hämoglobin oxydiren und da das reducirte Hämoglobin durch Schütteln mit O wieder das vorige optische Verhalten annimmt, so lässt sich der Versuch beliebig oft wiederholen. Auch ohne Anwendung des Spectrums sieht man bei Verwendung des farblosen Schwefelammoniums oder der ungefärbten Zinnlösung, dass die reducirte Hämoglobinlösung eine andere Farbe annimmt: sie wird dunkler, wie venöses Blut, das Roth nimmt ab, macht einem Stich ins Bläuliche oder Violette Platz, und in dünnen Schichten erscheint sie grün. Durch reducirende Agentien wird also das monochromatische Hämoglobin, dichromatisch, während Sauerstoff die Monochromasie wieder herstellt. *Hoppe* hat gezeigt, dass das reducirte Hämoglobin den blauen Theil des Spectrums weniger absorbirt. Man darf aus dem Allen jetzt schliessen, dass das reducirte Hämoglobin eine Farbe darstellt, die gemischt ist aus Roth, Grün und Blau, denn diese Theile des Spectrums

bleiben hell, während das Gelb durch den Schatten γ verdeckt wird. Da nun dieser Theil des Spectrums der lichtstärkste ist, so folgt, dass das Hämoglobin durch Reduction auch dunkler (undurchsichtiger), durch Oxydation heller (durchsichtiger) wird. Man beobachtet ähnliche Unterschiede der Helligkeit auch, wenn man Hämoglobinlösungen im oxydirten und reducirten Zustande miteinander vergleicht, deren Concentration so gross ist, dass die Streifen α und β unkenntlich werden, und mit dem ganzen verdeckten Theile des Spectrums zusammenfallen. Dann wird von der reducirten Lösung nämlich alles Licht absorbirt mit Ausnahme der rothen Strecken zwischen den *Fraunhofer*'schen Linien a und B, und selbst diese Strecke ist bei gleichem Gehalte der Lösungen merklich dunkler in der reducirten. Dieselben Veränderungen des optischen Verhaltens zeigt auch Hämoglobin nach dem Einleiten von CO_2, von Stickoxydul und von Wasserstoffgas. Kohlenoxydgas erzeugt nur eine Verschiebung des Streifens α nach E hin, aber das so behandelte Blut wird durch keines der reducirenden Mittel dunkel, und die Streifen α und β erhalten sich, ohne Auftreten des Schattens γ. Stickoxyd unter Luftabschluss in reducirtes Hämoglobin geleitet bringt die Streifen α und β wieder hervor, die dann aber durch Reductionsmittel nicht wieder verschwinden. In mit Kohlenoxyd behandeltes Blut geleitet rückt das Stickoxyd den nach E hin etwas verschobenen Streifen α wieder an die alte Stelle.

Unter allen zersetzenden Einwirkungen, welche Hämatin erzeugen, wird auch das optische Verhalten des Hämoglobin's verändert, wie dies schon der Uebergang des schönen Roth in Braun oder Grün lehrt. Die jetzt bemerkbare Lichtabsorption rührt von der des Hämatins her. Wie dieses in alkalischer oder saurer Lösung verschiedene Farben zeigt, so ist auch sein Spectrum verschieden, je nachdem es an Basen oder Säuren gebunden ist. Zur Erkennung der Absorptionsstreifen, besonders der ersteren, müssen etwas concentrirtere Hämoglobinlösungen, entsprechend der geringen Menge des daraus hervorgehenden Hämatins (4 pCt.) benützt werden. Das einfachste Verfahren besteht im Zusatze von etwas Essigsäure. Hierdurch schwinden augenblicklich die Streifen α und β und es tritt ein anderer Absorptionsstreif auf, welcher die *Fraunhofer*'sche Linie C deckt (α) und dieselbe weiter nach D hin etwas überragt. Uebersättigen mit Ammoniak oder mit irgendwelchem Alkali verschiebt den Streifen nach D hin (β), so dass die nächste Umgebung von C frei von der Beschattung wird. Dieser Streifen ist etwas diffuser begrenzt, als der vorige. Durch Ansäuern hat man es natürlich in der Gewalt β in α zu verwandeln. Nach *Hoppe's* Bestimmungen treten diese Erscheinungen noch deutlich ein bei einem Gehalte von 1 Grm. Hämatin in 6667 Ccm. Lösung von 1 Ctm. Dicke. Behandeln der Lösung mit der oben erwähnten Eisenoxydullösung bringt diese Streifen zum Verschwinden. statt ihrer treten zwei neue sehr dunkle Streifen auf, die bei oberflächlicher Betrachtung zu Verwechselungen mit α und β des Hämoglobins führen kön-

nen. Es sind die Streifen des reducirten Hämatins, γ und δ, γ zwischen D und E mit schwachem Schatten da beginnend, wo auch α des Hämoglobins liegt, aber bis nahe an die Stelle reichend, wo β des Hämoglobins beginnt, also viel breiter, als α Hämoglobin. Die sehr dunkle Linie β des reducirten Hämatins schliesst in ihrer Mitte die *Fraunhofer*'sche E ein. Durch Schütteln



mit Luft verschwinden diese Streifen, allein der des ursprünglichen, nicht reducirten Hämatins kehrt auch nicht wieder. Dies widerlegt die Behauptung von *Stokes*, dass durch reducirende Mittel aus Hämatin wieder Hämoglobin entstehe. Wie schon gesagt, entstehen Lösungen vom optischen Verhalten des Hämatins unter allen den Einflüssen, welche Hämatin aus Hämoglobin erzeugen, also auch beim Stehen seiner Lösungen, beim Trocknen, nach längerem Einleiten von CO_2, beim Erwärmen, Coaguliren u. s. w. Wird

getrocknetes und zersetztes Hämoglobin mit Wasser extrahirt, so erhält man eine Lösung, welche den Streifen β des sauren Hämatins giebt, weil die Flüssigkeit der Zersetzungsproducte (Ameisensäure, Buttersäure) wegen, sauer ist. *Hoppe* schliesst, dass das Hämatin hier mit dem nicht durch Neutralisation fällbaren Eiweisskörper zu Methämoglobin verbunden sei, das gleiches optisches Verhalten mit saurem Hämatin besitze. Allein diese Lösung enthält immer ausserdem noch unzersetztes Hämoglobin, wie es seine beiden Spectralstreifen andeuten. In der That kann man künstlich aus schwach essigsaurer Lösung von Kalialbuminat, Hämoglobin und salzsaurem Hämatin ein Gemisch herstellen, das sich genau so verhält, wie das sog. Methämoglobin.

Verhalten des Hämoglobins zu Gasen.

Hämoglobinlösungen absorbiren Sauerstoff, Kohlenoxyd und Stickoxyd. Ob sie auch Kohlensäure absorbiren ist noch nicht bestimmt, aber wahrscheinlich.

Verhalten zum Sauerstoff. Bringt man ausgekochtes Wasser in einem Absorptionsrohr über Quecksilber mit Sauerstoff in Berührung, bis es mit diesem Gase gesättigt ist, und lässt man jetzt, unter der Luftpumpe über Schwefelsäure bei niederer Temperatur getrocknetes Hämoglobin durch das Quecksilber emporsteigen, so wird ein sehr beträchtlicher Theil des O absorbirt, während das Wasser eine schön hellrothe Farbe annimmt. In Folge dieser begierigen Sauerstoffabsorption nimmt das Hämoglobin bei den gewöhnlichen Darstellungsmethoden schon O aus der Luft auf, und die Krystalle selbst enthalten, wie *Hoppe-Seyler* gezeigt hat, O, der durch Erwärmen im Vacuum entweicht. Aus der dünnbreiigen Krystallmasse wurden auf 100 Grm. trocknes Hämoglobin berechnet, 36,6 Ccm. O erhalten, aus den zwischen Papier ausgepressten Krystallen 58,4 Ccm., aus den unter 0° getrockneten, verwitterten, pulvrigen Krystallen 41,1 Ccm. O (bei 0° und 760 Mm. Druck). Hieraus ergiebt sich ein immerhin ziemlich beträchtlicher Sauerstoffgehalt, zugleich aber auch, dass die Absorption bis zu einem gewissen Grade vom Wassergehalte abhängig ist. Da man gute Gründe hat anzunehmen, dass der O im Hämoglobin nicht einfach absorbirt, sondern »locker chemisch gebunden« sei, so zeigt dasselbe eine gewisse Analogie mit dem Verhalten des 2 NaO HO PO_5 gegen CO_2, dessen Absorption für das letztere Gas, wie *L. Meyer* und *Heidenhain* zeigten, trotz der chemischen (vom Drucke unabhängigen) Bindung der CO_2, ebenfalls mit steigender Concentration der Lösung sinkt. Nach *Preyer* absorbirt 1 Grm. Hämoglobin zwischen 0° und 20° C. in Wasser gelöst 1,3 Ccm. O (von 0° und 1 M. D.) so dass auf 1 Mol. Hämoglobin 1 Mol. O kommen würde.

Da das Hämoglobin nach dem Trocknen, und einmal trocken selbst auf 100° erwärmt, nicht vollständig zersetzt wird, so kann es nicht befremden, dass auch diese braune Masse in mit O gesättigtem Wasser gelöst, noch viel O absorbirt. Der angeführte Versuch gelingt auch mit diesem Präparate.

Die vorhin vom Hämoglobin angeführten Eigenschaften und besonders die optischen, beziehen sich, wie aus dem Gesagten erhellt, zumeist auf das sauerstoffhaltige Hämoglobin. Man bezeichnet dasselbe, das gewöhnliche Krystallpräparat, als Oxyhämoglobin.

Es fragt sich nun, wie der O im Oxyhämoglobin enthalten ist, mit andern Worten also, unter welchen Bedingungen er ausgetrieben werden kann? Beim Gesammtblute werden wir sehen, dass die Sauerstoffabsorption, welche dasselbe gerade seinem Hämoglobingehalte verdankt, nur innerhalb sehr weiter Grenzen vom Drucke abhängig ist, und dass die vollständige Entziehung des Gases nur möglich ist durch Auskochen im oft erneuerten Vacuum. Das Letztere gilt auch für reine Hämoglobinlösungen, die nur nach längerem Erwärmen im Vacuum den O ganz abgehen. Somit muss der O chemisch gebunden sein, wenn auch so locker, dass die Reduction des Oxyhämoglobins allein schon durch das Vacuum geschieht. Man mag sich hier wiederum der Analogie des im Natronbicarbonat enthaltenen zweiten CO_2-Atoms erinnern.

Hämoglobin und Ozon. Seit *Schönbein* in dem Ozon eine neue Modification des gewöhnlichen Sauerstoffs kennen gelehrt hat, ausgezeichnet durch ihre viel energischere oxydirende Wirksamkeit, hat sich die Frage aufgeworfen, ob der Sauerstoff des Blutes, dem so viele Oxydationen im Thierkörper zugemuthet werden, nicht ebenfalls Ozon sei. Allein alle Versuche, Ozon aus dem Blute zu gewinnen, blieben erfolglos; selbst die feinsten Ozonreagentien schlugen beim Blute fehl. *Schönbein* und *His* gelang es indessen, dennoch eine Beziehung der rothen Körperchen zum Ozon darzuthun: sie fanden dieselben mit der Fähigkeit begabt, andere Körper, welche Ozon enthalten, und welche dasselbe nur langsam oder gar nicht an Ozonreagentien abgeben, das Ozon zu entziehen. Merkwürdiger Weise ist nun aber das Ozon nach diesem Acte so locker an die Blutkörperchen gebunden, dass es diese sogleich wieder verlässt, falls Ozonreagentien zugegen sind und sich an den Letzteren zu erkennen giebt. Man hat diesen Process die Ozonübertragung, und die Blutkörperchen Ozonträger genannt. Es handelt sich hierbei wesentlich wieder um eine Eigenschaft des Hämoglobins. Terpenthinöl, das im Lichte an der Luft gestanden hat, enthält absorbirten Sauerstoff, der darin im sog. erregten Zustande als Ozon (Θ) enthalten ist, und ihm die Fähigkeit ertheilt, oxydirend zu wirken, zu bleichen, Korkstöpsel anzugreifen (ähnlich wie Chlor oder salpetrige Säure) etc. Bei einem gewissen, nicht weiter bestimmbaren Ozongehalte, der durch Verdünnen

alten Terpenthins mit frisch destillirtem zu erreichen ist, hat dasselbe nicht die Fähigkeit, Iodkalium unter Ausscheidung freien Iods zu zersetzen, oder z. B. eine alkoholische Guajactinctur, unter Bildung eines intensiv blauen Körpers zu oxydiren. Wird aber zu einer Mischung von Iodkalium-Stärkekleister und solchem Terpenthin ein Tropfen Hämoglobinlösung gefügt, so bläut sich die Stärke durch das ausgeschiedene Iod sogleich. Ungefärbte Mischungen des Terpenthins und der Guajaklösung nehmen ferner sogleich eine blaue Farbe an, da wo etwas Hämoglobin, sei es im festen Zustande, in Wasser gelöst oder auch in Blutkörperchen enthalten, sie berührt.

Gleiche Reactionen treten auf, wenn statt des Terpenthins Wasserstoffsuperoxyd genommen wird. Nach *Schönbein's* Ansicht wird hierbei Antozon (⊕) in Ozon (Θ) verkehrt, welches Letztere dann die Reagentien färbt. Das Hämoglobin würde sich also zum Antozon und zu den Antozoniden so verhalten, wie es oben vom Fibrin geschildert wurde. Indess kommt hier noch ein anderer Umstand in Betracht, der nämlich, dass nicht alles Θ mit den nächst erlangbaren ⊕ Molecülen als gewöhnlicher O entweicht, sondern, dass ein Antheil des Ozons zur Oxydation des Hämoglobins selbst verwendet wird. HO_2 entfärbt, unter heftigem Schäumen von entweichendem O, und unter Abscheidung eines farblosen flockigen Eiweisskörpers, das Hämoglobin sehr schnell.

Wenn nach *Schönbein's* Annahme dem Hämoglobin die merkwürdige Eigenschaft zukommt Antozon in Ozon zu verkehren, wenn es ferner aus gewöhnlichem O Ozon bildet, und ozonhaltigen Flüssigkeiten das Ozon entzieht, so würde es schwer begreiflich sein, wenn der Blutsauerstoff im Oxyhämoglobin nicht ebenfalls ozonisirt würde. *A. Schmidt* hat gezeigt, dass das Blut wirklich, und zwar im Blute wieder das Hämoglobin, von vorneherein Ozonreactionen giebt, auch ohne Zuthun anderer ozonführender Substanzen. Man sieht dies beim Auftropfen ziemlich concentrirter Hämoglobinlösungen auf Papierflächen, die mit einer eben verdunsteten Guajaclösung benetzt waren. Der Umkreis des rothen Tropfens färbt sich hierbei blau. Auffallender Weise giebt jedoch O freies Hämoglobin, und zwar solches von welchem wir wissen, dass es unfähig ist, O zu absorbiren, nämlich das unten zu beschreibende Kohlenoxydhämoglobin, dieselbe Reaction. Der Grund hiervon liegt in dem O der Atmosphäre, in welchem der Versuch angestellt wird. Schliesst man diesen durch Anwendung einer CO_2- oder H-Atmosphäre aus, so giebt das CO-Hämoglobin die Reaction nicht, während das Oxyhämaglobin sie auch hierin erzeugt. Wir erfahren aus diesen von *Scholtz* und dem Verf. angestellten Versuchen zweierlei: 1) dass das Oxyhämoglobin wirklich Sauerstoff enthält, der Ozonreaction giebt, und energischer oxydirend wirkt, als gewöhnlicher Sauerstoff, 2) dass das Hämoglobin, durch CO unfähig gemacht selbst O aufzunehmen, dennoch den O der Atmosphäre, mit welchem es in Berührung tritt, in Ozon verwandelt.

Das CO Hämoglobin verhält sich also in diesem Punkte etwa wie das Platin, das sowohl in blanken, frisch geglühten Blechstücken, wie als feinvertheilter Platinschwamm oder Platinmohr den O der Atmosphäre an seiner Oberfläche in Ozon verwandelt, so dass sich aufgetropfte Guajactinctur sogleich bläut.

Eine zweite Reaction der Blutkörperchen und des Hämoglobins, welche, wie die vorige, auf dieselben Ursachen zurückzuführen ist, besteht in seinem Verhalten zum Schwefelwasserstoff. Das Oxyhämoglobin zersetzt nach *Hoppe's* Versuchen Schwefelwasserstoffgas sehr schnell unter Abscheidung von Schwefel und Bildung von Wasser, wie das Ozon. Hierbei wird zunächst reducirtes Hämoglobin gebildet, aus welchem durch weitere Zersetzung dann Hämatin und andere Producte hervor zu gehen scheinen. Schliesst man bei dem Versuche den Sauerstoff ganz aus, indem man zunächst das Oxyhämoglobin durch CO_2 oder H in reducirtes verwandelt, so wird der in die verdünnte Blutlösung geleitete SH nicht zersetzt, so dass auch das Hämoglobin durch das Gas keine Veränderung erleidet. Im circulirenden Blute wirkt eingeathmeter SH, wie *Rosenthal* und *Kaufmann* fanden, ganz ebenso, und die giftige Wirkung dieses Gases erklärt sich deshalb höchst einfach, da es eben den Blutsauerstoff in Beschlag legend, nichts Anderes erzeugt, als Erstickung. Die weiteren SH-Wirkungen auf das Blut kommen bei Vergiftungen nicht zur Geltung, weil der Tod schon im ersten Stadium (Reduction des Oxyhämoglobins) erfolgt, und damit dem weiteren Eindringen des Gases in die Lungen Schranken gesetzt werden. Das CO-Hämoglobin verhält sich, wie *Lewisson* fand, gegen SH ganz indifferent, so lange nicht gleichzeitig O zutreten kann. In Berührung mit der Atmosphäre wirken aber mit CO gesättigtes Blut, oder ebenso behandelte Hämoglobinlösungen ganz wie O-haltiges Blut oder wie Oxyhämoglobin auf den Schwefelwasserstoff. Hier verwandelt also wiederum das CO-Blut oder sein CO-Hämoglobin, das selbst keinen O mehr zu absorbiren vermag, doch den Sauerstoff bei blosser Berührung in Ozon, welches seinerseits wieder den Schwefelwasserstoff oxydirt. Die gelbgrüne Abscheidung, welche hierbei entsteht, besteht übrigens nicht ausschliesslich aus Schwefel, sondern enthält gleichzeitig noch organische, nicht näher untersuchte Stoffe.

Wenn auch die Lehre vom Ozon von ihrem Abschlusse noch weit entfernt ist, worunter nothwendig die Deutung der für das Blut angeführten Thatsachen leiden muss, so zeigen die letzteren doch, dass mittelst des Hämoglobins und seines O leichter Oxydationen anderer Körper zu Stande kommen, als ohne seine Mithülfe durch den atmosphärischen Sauerstoff allein.

Unter Umständen bildet sich reducirtes Hämoglobin, ohne E n t w e i c h e n von Sauerstoff. Bringt man z. B. reine wässerige Oxyhämoglobinlösungen in geeignete, platte Glasgefässe und verschliesst sie hermetisch, so findet man

nach einiger Zeit, sehr bald nach dem Erwärmen auf 40—50° C., die Farbe verändert, und gleich der des reducirten Hämoglobins. Die Untersuchung des Spectrums ergiebt das Schwinden der Streifen α und β, während nur γ sichtbar ist. An die Luft gebracht, verschwindet der letztere wieder und α und β des Oxyhämoglobins kehren zurück. Je öfter man das Erwärmen und das Schütteln mit Luft nach jedesmaliger Reduction wiederholt, desto rascher tritt endlich auch der Streifen des Hämatins in saurer Lösung auf. Das Hämoglobin kann also ohne bemerkbare andere Veranlassung, als die einer über 0° sich erhebenden Temperatur, seinen locker chemisch gebundenen Sauerstoff verwenden zu einer festeren Verbindung, welche zugleich das erste Signal des weiteren Zerfalls, in Hämatin, Eiweissstoffe und freien Säuren ist. In sehr schwachen Alkalicarbonaten erleidet das Hämoglobin diese Veränderung viel langsamer. Man kann sie aber auch hier sehr rasch einleiten, wenn man die Berührung mit der Atmosphäre durch poröse Körper, z. B. Fliesspapier erleichtert. Dies ist der Grund, weshalb ein Hämoglobintropfen sich auf Papier sofort mit braunen Rändern umzieht. Es dürfte zweckmässig sein, diese Selbstoxydation des Hämoglobins mit einem besonderen Namen zu belegen. Wir wollen sie die Zehrung des Sauerstoffs nennen.

Körper, wie Schwefelammonium, ammoniakalisches weinsteinsaures Eisenoxydul oder Zinnoxydul, welche sich sehr leicht oxydiren, entziehen dem Oxyhämoglobin den O und bilden reducirtes. Auch die Wirkung des Schwefelwasserstoffs beginnt mit diesem Processe, ja manche Metalle oxydiren sich sogar auf Kosten des O im Oxyhämoglobin, so Eisen, Zinn, Blei und Antimon (*Rollett*). Auch organische Körper, wie die Bestandtheile des Serums, reiner Zucker und andere leicht oxydable, organische Körper sind im Stande, das Oxyhämoglobin zu reduciren.

Mittelst der Spectralbestimmung wird ferner leicht festgestellt, dass einige Gase, nämlich Wasserstoff, Stickoxydul und Kohlensäure reducirtes Hämoglobin erzeugen. Da man weiss, dass in Flüssigkeiten enthaltene Gase, wenn sie einfach absorbirt oder locker chemisch gebunden sind, durch andere Gase ausgetrieben werden, indem die Letzteren nach bekannten physikalischen Principien wie ein Vacuum wirken, so liegt die Frage nahe, ob die genannten Gase den O nicht einfach verjagen. Man war früher, in Betreff des Blutsauerstoffs allgemein dieser Ansicht; allein *L. Hermann* hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass das Blut unter dem Einleiten dieser Gase wohl die Beschaffenheit des Sauerstofffreien annimmt, dass aber gleichwohl nur Spuren von Sauerstoff dabei ausgetrieben werden. Beim Hämoglobin ist dies ebenso; wahrscheinlich wird nur der O, welcher dem Absorptionscoëfficienten des Wassers seiner Lösung entsprechend, darin absorbirt enthalten ist, mit den durchgeleiteten Gasen fortgenommen, denn nur im Anfange lässt sich in dem abgeleiteten Theile derselben O durch die empfindliche Probe

mit pyrogallussaurem Alkali nachweisen, später und gerade dann, wenn im Spectrum die Reduction kenntlich wird, nicht mehr. Der O wird also bei diesen Versuchen nicht ausgetrieben, sondern die eingeleiteten, scheinbar indifferenten Gase veranlassen nur die raschere Zehrung des O durch das Hämoglobin, die eben anfangs nur an der Entstehung des reducirten Hämoglobins kenntlich wird. Der Vorgang ist also der nämliche wie der vorhin geschilderte in abgesperrten Hämoglobinlösungen, nur tritt er rascher ein. Dass diese Annahme eine berechtigte ist, erhellt aus dem bald folgenden Auftreten des Hämatin's, der Ausscheidung von Eiweisskörpern und dem Eintritte der sauren Reaction. Bei Anwendung von Wasserstoff geschieht das freilich nicht mit derselben Geschwindigkeit, wie durch die CO_2, deren Eigenschaft als Säure hier offenbar mit in Betracht kommt.

Verhalten zum Kohlenoxyd. (*Kohlenoxydhämoglobin.*) Es giebt nur ein unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht oxydables Gas, welches den Sauerstoff wirklich aus dem Oxyhämoglobin austreibt: es ist das Kohlenoxydgas. Dasselbe zeichnet sich jedoch vor dem Stickoxydul und dem Wasserstoff dadurch aus, dass es mit dem Hämoglobin eine sehr feste chemische Verbindung eingeht.

Beim Durchleiten oder Schütteln des Gases mit Oxyhämoglobin entweicht aus diesem der ganze Sauerstoff und das Kohlenoxyd tritt an seine Stelle. So entsteht das Kohlenoxydhämoglobin, ein Körper, der sich in den nämlichen Krystallen, wie das Oxyhämaglobin ausscheidet. Die Krystalle sind sehr hellroth mit einem Stich ins Bläuliche, welche Farbe auch der Lösung eigen ist. Das Kohlenoxydhämoglobin ist etwas schwerer löslich als die Sauerstoffverbindung, und zersetzt sich weniger leicht im trocknen oder gelösten Zustande. Man sieht hieraus, einen wie grossen Antheil der Sauerstoff an der langsamen Zersetzung des Hämoglobins haben muss. Indessen ist der Zerfall auch beim Kohlenoxydhämoglobin nicht ganz zu hindern; er tritt nur sehr viel langsamer ein, was auch für die Zersetzung mittelst vieler Reagentien gilt. Auf diesem Umstande beruht ein einfaches Verfahren das CO im Blute nach Vergiftungen mit diesem Gase zu erkennen. Wenn man nach *Hoppe* solches Blut mit mässig concentrirter Natronlauge im Ueberschusse versetzt, so entsteht nicht wie in gewöhnlichem Blute, sogleich eine schwarzbraune, schmierige Masse, sondern eine zinnoberrothe. Dieselbe ist gefälltes Kohlenoxydhämoglobin, das durch Aetznatron eben viel langsamer als Oxyhämoglobin oder reducirtes unter Hämatinbildung zerfällt. Wie schon erwähnt ist der Absorptionsstreifen α dieses Hämoglabins etwas nach dem violetten Theile des Spectrums hin verschoben, und keiner seiner beiden Streifen kann durch Wasserstoff, Kohlensäure oder reducirende Mittel zum Schwinden gebracht werden. Auch tritt dabei keine Beschattung zwischen α und β auf. Es erklärt sich dies, wie auch die Unvergänglichkeit der Farbe des Kohlenoxydhämoglobins, aus der festen chemischen Verbindung, welche das CO

mit dem Hämoglobin bildet. Nur beim Erhitzen der trockenen Krystalle im Vacuum bei 100° C geben dieselben etwas CO ab. *Hoppe* fand in einem Versuche für 100 Grms. trockner Substanz 13,4 Ccm. CO von 0° und 760 Mm. Druck.

In Gemischen von Oxyhämoglobin mit wenig Kohlenoxydhämoglobin verschwindet das Letztere nach einiger Zeit, wahrscheinlich unter Bildung von CO_2 aus dem CO. Ameisensäure tritt dabei nicht auf.

Verhalten zu Stickoxyd. *Stickoxydhämoglobin.* Das Stickoxyd verbindet sich nach *L. Hermann* mit dem Hämoglobin zu einer ähnlichen festen Verbindung wie die des Kohlenoxyds. Zu Oxyhämoglobin kann man dieses Gas, das so begierig O aufnimmt und Untersalpetersäure bildet, nur treten lassen, wenn man zugleich einen Ueberschuss von Ammoniak hinzufügt, um die zerstörend wirkende Säure sogleich zu neutralisiren. In diesem Falle wird die Lösung zunächst sehr dunkel, weil der O zur Bildung salpetriger Säure verwendet wird; es entsteht also zunächst reducirtes Hämoglobin. Nach weiterer Einwirkung hellt sich die Lösung jedoch beträchtlich wieder auf, und zeigt nun die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins, wenn auch etwas blasser, wieder. Allein in diesem Falle rühren sie von Stickoxydhämoglobin her, das in der Lichtabsorption wenig vom sauerstoffhaltigen abweicht und nur in dünnen Schichten schwache Purpurfarbe besitzt. Der Beweis, dass die neue Lösung kein Oxyhämoglobin enthält, ergiebt sich bei der Behandlung mit allen den Mitteln, welche jenes reduciren. Keins derselben vermag die Absorptionsstreifen des Stickoxydhämoglobins zu beseitigen. Umgekehrt werden aber reducirte Hämoglobinlösungen, also auch mit CO_2 behandelte, durch NO_2 wieder hellroth. Beim Einleiten des NO_2 in CO Hämoglobin wird der Streifen α des Letzteren wieder nach C hin verschoben, weil das CO ausgetrieben wird, und NO_2 an seine Stelle tritt. Das NO_2 ist das einzige CO austreibende Gas, welches man bis jetzt kennt. Seine Verbindung mit dem Hämoglobin scheint sehr beständig zu sein; sie krystallisirt genau so wie die CO, und die O Verbindung.

Das reducirte Hämoglobin, dessen optische Eigenschaften oben schon besprochen wurden, kann aus der Lösung in mit Wasserstoff gefüllten Gefässen durch starkes Concentriren ebenfalls zur Krystallisation gebracht werden. Die Krystalle sind von dunkelblaurother Farbe, mit grünen durchscheinenden Kanten. Sie sind sehr leicht löslich, viel leichter als die des Oxyhämoglobins. Hierin liegt der Grund, weshalb eine O-freie Hämoglobinlösung, welche gerade so weit concentrirt ist, dass sie soeben zu krystallisiren beginnt, augenblicklich zu einem dichten Krystallfilz erstarrt, wenn man Luft zutreten lässt. Wie es scheint, steht das Kohlenoxydhämoglobin hinsichtlich der Löslichkeit zwischen dem Oxyhämoglobin und der Verbindung mit Stickoxyd. Während die drei letzteren Verbindungen oft in mehrere Linien grossen Krystallen gewonnen werden, scheidet sich das reducirte

Hämoglobin in der Regel nur in sehr kleinen, nie ohne starke Vergrösserung kenntlichen Krystallen aus. Aus unten näher zu erörternden Thatsachen geht hervor, dass aus Hämoglobinlösungen 1 Vol. O durch 1 Vol. CO und 1 Vol. CO wieder durch 1 Vol. NO_2 verdrängt wird. Alle drei Verbindungen des Hämoglobins mit diesen Gasen krystallisiren nun vollkommen gleich.

Hieraus ergiebt sich nach *L. Hermann* ein Fall von Isomorphismus nach Volumen statt nach den Aequivalenten. Eine gegebene Menge Hämoglobin bindet gleiche Volumina O, CO, NO_2. Diese Gase sind dem Volumen nach wieder analog zusammengesetzt. Nämlich:

$$1 \text{ Vol. } O = \tfrac{1}{2} \text{ Vol. } O + \tfrac{1}{2} \text{ Vol. } O = 2 \text{ Aeq.}$$
$$1 \text{ Vol. } CO = \tfrac{1}{2} \text{ Vol. } C + \tfrac{1}{2} \text{ Vol. } O = 1 \text{ Aeq.}$$
$$1 \text{ Vol. } NO_2 = \tfrac{1}{2} \text{ Vol. } N + \tfrac{1}{2} \text{ Vol. } O = \tfrac{1}{2} \text{ Aeq.}$$

Dem Aequivalente nach bindet dagegen eine bestimmte Menge Hämoglobin 2 Mal so viel O als CO, und 2 Mal so viel CO als NO_2. Das Hämoglobin dürfte zugleich das erste Beispiel bieten für Körper, in denen sich Gase nur nach dem Volumen substituiren.

Unverbrennliche Bestandtheile der rothen Blutkörperchen. Obwohl noch keine reinen Blutkörperchen analysirt sind, so lässt sich doch von einer ganzen Anzahl auch mineralischer Stoffe nachweisen, dass sie Bestandtheile derselben sind. Die Gase, welche das Hämoglobin zu binden fähig ist, bilden immer einen Bestandtheil der Körperchen, so dass der O mit dem dieser Körper während der Circulation in Berührung kommt, zum normalen Blutsauerstoff wird. Aus Vergleichungen der Asche des Serums mit der des Blutkuchens ergiebt sich, dass gewisse Stoffe fast ausschliesslich in den Körperchen enthalten sein müssen, andere überwiegend oder in geringerer Menge. Das Serum enthält nur Spuren von Eisen, der Blutkuchen seinem Hämoglobingehalte entsprechend, sehr viel. Aehnliches gilt für das Kali und die Phosphorsäure. Natron und Chlor sind andererseits in so geringer Menge im Blutkuchen enthalten, dass man den Körperchen diese Stoffe vielleicht gar nicht zuschreiben darf. Wenn man davon ausgeht, dass das Eisen nur dem Hämoglobin angehört, und dass die Phosphorsäure zum Theile dem Protagon entstammt, die geringe Menge Schwefelsäure der Asche aber dem Schwefel des Globulins, so bliebe nur ein Rest von Phosphorsäure, Kali und wenig Kalk und Magnesia, der vorläufig nicht als an organische Substanzen der Blutkörperchen gebunden anzusehen wäre.

Gesammtblut.

In dem Folgenden wird zunächst nur von zwei Blutarten die Rede sein, von dem venösen des rechten und dem arteriellen des linken Herzens.

Die Farbe des Blutes ist im arteriellen hellroth, im venösen dunkelroth, in dünnen Schichten des Letzteren grün. Die Blutfarben rühren her von dem Hämoglobin, aber sie sind mit den Lösungen dieses Körpers nicht direct vergleichbar, weil derselbe nicht dem Plasma zukommt, sondern den Körperchen. Hierauf beruht die Deckfarbe des Blutes. Das Deckende der Blutfarbe rührt indess nicht von der Gegenwart der Stromata oder der Körperchen überhaupt her, sondern nur daher, dass der Farbstoff in denselben steckt. Lässt man den Farbstoff durch einmaliges Gefrieren in das Serum übertreten, so wird das Blut lackfarben, obwohl noch alle Stromata, wenn auch entfärbt, existiren. Nur das lackfarbene Blut ist mit Hämoglobinlösungen vergleichbar und dieses stimmt in allen seinen optischen Eigenschaften damit überein. Alles was bisher über das Hämoglobin und seine Farben, sein Verhalten zu den Gasen, den Reductionsmitteln, sowie über seine Veränderungen in der Wärme und unter dem Einflusse zersetzender Agentien gesagt wurde, gilt genau auch für das lackfarbene Blut.

Die Kenntniss von den Veränderungen der Hämoglobinfarbe ist auch für die des deckfarbenen Blutes von Interesse, da dieselben hier ebenfalls zur Geltung kommen. Man kann die farbenverändernden Vorgänge für das deckfarbene Blut in 3 Gruppen trennen. 1) In solche, welche die Farbe des Hämoglobins allein verändern. 2) in solche, welche die Farbstoffträger verändern. 3) in diejenigen, welche ceteris paribus nur die Localität des Farbstoffs ändern.

Das Letztere geschieht durch alle Stroma lösenden Mittel und durch alle diejenigen, welche farblose Stromata erzeugen. Hier bietet sich also zunächst der Vergleich zwichen lackfarbenem und deckfarbenem Blute. Nach gewöhnlichem Sprachgebrauche wird jeder Unbefangene, wenn er die Veränderung sieht, welche z. B. das Gefrieren hervorbringt, und bei welcher nachweislich keine Veränderung der Hämoglobinfarbe eintritt, sagen, das Blut sei dunkler geworden. Da die Wenigsten gewöhnt sind, bei der Beurtheilung einer Farbe gleich den Grad der Durchsichtigkeit mit zu beachten, so ist die Bezeichnung zweifellos richtig, und das lackfarbene Blut sieht auch nur deshalb dunkler aus, weil es durchscheinender ist, weil weniger Licht aus seinem Innern heraus reflectirt wird. In dünnen Schichten bei Abschluss alles auffallenden Lichtes dagegen mit dem unveränderten Blute verglichen, wird Jeder sagen, es sei heller geworden. Auf denselben Ursachen beruht auch das so oft erörterte Dunklerwerden des Blutes, wenn man es mit Wasser verdünnt, nur dass hier noch eine andere Ursache mitwirkt, nämlich die Quellung der Stromata, welche die Durchsichtigkeit noch steigern muss. Das Letztere findet beim einmaligen Gefrierenlassen offenbar nicht statt, denn wir haben keinerlei Gründe, die in allen ihren sonstigen Eigenschaften, namentlich in der Elasticität nach der Entfärbung unverändert gebliebenen Stromata für durchsichtiger zu halten, als vorher. Die Lichtreflexion im Innern des Blutes ist offenbar von zwei Umständen abhängig, nämlich erstens

von dem Grade der Durchsichtigkeit der Stromata überhaupt, und zweitens von der Differenz des Lichtbrechungsvermögens des Serums einerseits und der Stromata andererseits. Je grösser die Letztere, desto undurchsichtiger ist die Emulsion, je geringer, desto durchsichtiger muss sie scheinen. Im auffallenden Lichte wird sie im ersteren Falle heller, im zweiten dunkler aussehen. Dies auf das Blut angewendet, ergiebt, dass das lackfarbene Blut, trotz wohl erhaltener Stromata, mehr Licht durchfallen lässt und weniger von Innen heraus reflectirt, weil das Serum durch die Aufnahme fester Stoffe aus den Körperchen stärker lichtbrechend geworden ist.

Der Fall, wo die Stromata, wie nach Wasserzusatz, ausserdem noch quellen oder wo sie vollständig gelöst sind, bedarf keiner weiteren Erläuterung. Das Umgekehrte geschieht, wenn man das Blut, statt es mit Wasser zu verdünnen, durch leicht lösliche Salze concentrirt. Hierbei schrumpfen, wie allbekannt, die Blutkörperchen, und in Folge der Verdichtung müssen sie stärker lichtbrechend werden; vielleicht werden sie auch absolut genommen undurchsichtiger. Es muss also auf alle Fälle mehr Licht aus dem Blute heraus reflectirt werden; folglich wird es im auffallenden Lichte heller, im durchfallenden dunkler.

Wenn das Blut schon lackfarben ist, und nur die Stromata noch gut erhalten sind, so wird es durch concentrirte Salzlösungen ebenfalls für auffallendes Licht heller, aus dem einfachen Grunde, weil von Neuem durch die Schrumpfung der Stromata eine Differenz im Lichtbrechungsvermögen zwischen ihnen und dem gefärbten Serum hergestellt wird.

Seit man die Farbenveränderungen des Hämoglobins genauer untersucht hat, herrscht kein Zweifel mehr, dass auch das lackfarbene Blut durch alle die Mittel röther (arteriell) oder dunkler (venös) wird, welche das gleiche an Hämoglobinlösungen bewirken. Allein am deckfarbenen Blute fallen diese Unterschiede unvergleichlich viel besser in die Augen. Der Grund liegt hauptsächlich in unserer Gewohnheit, Farben zumeist im reflectirten Lichte zu beobachten; dieses lässt aber das lackfarbene Blut schon so dunkel erscheinen, dass wir feinere Nuancen leicht daran übersehen. In dünnen Schichten vor weisse Flächen gebracht, oder mit einer Emulsion von Oel in Gummilösung vermischt, lässt indessen auch das lackfarbene Blut, ebenso wie die Hämoglobinlösungen selbst, für Jedermann die Farbenveränderungen, durch H, CO_2, Schwefelammonium, O und CO ebenso deutlich erkennen, wie man es nur am deckfarbenen wünschen mag.

Wenn man nun von dem Hellwerden des Blutes durch Salze und dem Dunkelwerden durch Wasser absieht, so giebt es jetzt nur noch Einflüsse, welche allein ihrer Wirkung auf das Hämoglobin halber, die Blutfarbe verändern. Diese sind beim Hämoglobin schon vollständig genannt. Es mag noch bemerkt werden, dass die Veränderungen durch O, H CO_2 und Stickoxydul im Blute, dessen Körperchen durch Salze geschrumpft sind,

sich sehr unvollkommen nach dem blossen Augenscheine unterscheiden lassen. Von der CO_2 lässt sich ausserdem behaupten, dass sie das Blut auch etwas lackfarben macht, was wohl nicht auf die Bildung reducirten Hämoglobins zu beziehen ist, da H in dieser Beziehung viel weniger wirkt, und da namentlich beim Stehen des Blutes über Eisenfeile, wobei alles Oxyhämoglobin reducirt wird, keine Lackfarbe eintritt. CO scheint schon eher fähig, den Uebertritt von Hämoglobin in das Serum zu vermitteln. Es ist schwer hierüber durch das Experiment ganz positive Aufschlüsse zu bekommen, weil die Bewegung der Blasen eingeleiteter Gase schon mechanische Zerstörungen von Blutkörperchen bewirken kann. Beim Entgasen des Blutes im Vacuum wird es aus mehreren Gründen sehr dunkel, nämlich 1) weil der O des Oxyhämoglobins entweicht, und ausserdem weil stets Verdunstungswasser in das Blut zurückrinnt, das mit dem an die Wände des Recipienten gespritzten Schaum anfangs immer im Ueberschusse in Berührung kommt und Lackfarbe erzeugt. Der Versuch, ob das Blut im Vacuum ohne Aenderung seines Wassergehaltes, und ohne das Zurückfliessen des abdestillirenden Wassers auch lackfarben wird, ist noch nicht angestellt.

Das arterielle Blut besitzt eine hellrothe Farbe, weil es hellrothes, monochromatisches und durchsichtiges Oxyhämoglobin enthält.

Das venöse Blut ist dunkelroth, in dünnen Schichten grün, weil es neben Oxyhämoglobin auch reducirtes enthält. (*Stokes.*)

Gerinnung. Das Gesammtblut gerinnt unter gleichen Umständen in der Regel etwas rascher, als das Plasma. Man könnte glauben dies rühre daher, dass das Plasma durch die Gewinnungsmethode (Abkühlen), nach welcher es langsamer gerinnt, eine Veränderung erlitten habe. Kühlt man jedoch zwei Portionen Pferdeblut zugleich ab, entfernt von der einen das Plasma, schüttelt hierauf die andere zur Vertheilung der Blutkörperchen durch alle Schichten, um, so sieht man, dass die rothe Probe immer früher gerinnt als die andere. Der Grund liegt wohl ohne Zweifel in der Mitwirkung der fibrinoplastischen Substanz der Blutkörperchen, denn wenn auch das Serum einen Ueberschuss dieses Körpers enthält, hinreichend das ganze Fibrinogen des Plasma's auszufällen, so muss doch eine Vermehrung des Paraglobulins immer noch die Gerinnungszeit abkürzen. Die Blutkörperchen mögen zwar ausserdem noch als feste Körper die Gerinnung beschleunigen helfen, allein dass im wesentlichen doch ihr Paraglobulin an der Beschleunigung Schuld ist, lehrt ein weiterer Vergleich mit rothem, lackfarbenen Blute, das man noch vor der Gerinnung hat frieren lassen. Dieses gerinnt noch rascher als das körperchenhaltige.

Die Frage, ob das Paraglobulin der Blutkörperchen sich mitbetheilige als Gerinnungsfactor, ist von nicht zu unterschätzender Bedeutung für die Lehre vom Blute, denn ihre bejahende Beantwortung entscheidet, dass im Blute noch vor der Gerinnung ein Austausch von Substanzen zwischen Plasma

und Körperchen stattfindet. In diesem Falle entscheidet sie sogar, dass Eiweisssubstanzen den Weg von den Körpern zur Flüssigkeit einschlagen können, während wir doch andrerseits sehen, dass das gefärbte und krystallisirbare Hämoglobin, welches man nach *Graham's* Principien für weit leichter diffusibel halten sollte, die Körperchen nicht verlässt. Es ist hier der Ort das Verhalten dieser Körper bei der Diffusion zu erörtern.

Beide Substanzen, Hämoglobin und Paraglobulin diffundiren nie durch vegetabilisches Pergament, weder zu Wasser noch zu irgend welcher anderen Flüssigkeit. Auch ist es gleichgültig in welchen Flüssigkeiten die Körper gelöst sind. Thierische Membranen (Pericardium, Harnblase) verhalten sich hierin wesentlich anders, sie lassen beide Körper aus wässriger Lösung zu Wasser durchtreten, obwohl sie der Diosmose gewöhnlichen Eiweisses, wie bekannt, die grössten Widerstände entgegensetzen. Nach den interessanten Beobachtungen *A. Schmidt's* tritt dagegen das Fibrinogen bei der Diosmose ebensowenig durch die Membran, wie gewöhnliches Eiweiss. Viel leichter als zu Wasser tritt ferner der fibrinoplastische Körper zu einer fibrinogenen Flüssigkeit über, während er zu einer gewöhnlichen Eiweisslösung nicht schneller diffundirt, wie zum Wasser. Hämoglobin verhält sich ebenso. Das Fibrinogen endlich diffundirt weder zu Eiweiss noch zum Hämoglobin, noch zum Paraglobulin. Gerinnung findet folglich unter keiner Bedingung auf der fibrinoplastischen Seite, sondern immer nur auf der fibrinogenen statt. So ist also weniger zu befürchten, dass sich in den Blutkörperchen jemals Fibrin bilde, als umgekehrt, dass Fibrin im Plasma auf ihre Kosten entstehe.

In Betreff anderer Erscheinungen bei der Blutgerinnung ist auf das beim Plasma Gesagte zu verweisen. Unter welchen Umständen sich eine Speckhaut auf dem Blute bildet, ist zwar genau bekannt, da man weiss, dass dies nur abhängt von der Zeit, welche die Blutkörperchen zur Senkung brauchen, und der Zeit, welche das Plasma zur Gerinnung beansprucht, man kann aber nicht mit Sicherheit angeben, weshalb in den einzelnen Fällen gerade das geeignete Verhältniss jener Zeiten zu Stande kommt. Durch jede künstliche Verlangsamung der Gerinnung wird eine mehr oder minder mächtige Speckhaut erzielt.

Harnstoff, Kreatin, Kreatinin, Harnsäure, Hippursäure. Diese Stoffe, deren Entstehung und physiologische Bedeutung unten geeigneten Orts erörtert wird, finden sich im Blute in sehr geringer Menge. Man hat sie bisher nur im Gesammtblute aufgefunden, so dass man über ihre Vertheilung im Serum und in den Körperchen Nichts weiss. Sie können nur nachgewiesen werden, nachdem zuvor sämmtliche Eiweisskörper und das Hämoglobin, durch Kochen unter Ansäuern aus dem Blute entfernt wurden. Aus dem wässrigen

Extracte werden sie durch mehr oder minder umständliche Methoden, die bei den Geweben geschildert werden sollen, gewonnen.

Quantitative Zusammensetzung des Blutes. Bis jetzt existirt nur eine einzige Angabe über die Zusammensetzung des Blutes, welche auf einer Vertrauen erweckenden Methode der Analyse fusst.

Venöses Pferdeblut enthält nach *Hoppe*:

In 1000 Theilen

Plasma	— 673,8.	annähernd.
Körperchen	— 326,2.	

In 1000 Theilen Körperchen

Wasser	— 565,0.	annähernd.
feste Stoffe	— 435,0.	

In 1000 Theilen Plasma

Wassers	— 908,4.
feste Stoffe	— 91,6.
Fibrin	— 10,1.
Albumin	— 77,6.
Fette	— 1,2.
Extractivstoffe	— 4,0.
Lösliche Salze	— 6,4.
Unlösliche Salze	— 1,7.

Analysen, welche keine Rücksicht nehmen auf die Vertheilung der Stoffe zwischen Plasma und Körperchen, sind in grösserer Anzahl vorhanden.

So enthalten 100 Theile venösen Blutes vom Menschen nach *Scherer* und *Otto*:

		Das Serum desselben Blutes.	
Wasser	79,06	Wasser	90,66
Fibrin	0,20	Albumin	7,76
Eiweisskörper und Hämoglobin	19,44	Extracte	0,54
Extractivstoffe	0,48	lösliche Salze	0,94.
Lösliche Salze	0,83		

Die Asche des Gesammtblutes hat nach *Verdeil* folgende Zusammensetzung:

In 100 Thl. Asche aus venösem menschlichen Blute:

KaO — 12,70
Na — 24,49

NaO —	2,03
MgO —	0,99
CaO —	1,68
Fe_2O_3 —	8,06
Cl —	37,50
SO_3 —	1,70
PO_5 —	9,35
CO_2 —	1,43.

Die Gase des Blutes.

Seit dem 17. Jahrhundert ist es bekannt, dass das Blut im Vacuum Gase entwickelt, und schon *H. Davy* zeigte, dass das Blut beim Erwärmen Sauerstoff und Kohlensäure abgiebt. Später untersuchte *Magnus* die Zusammensetzung der Gase, welche das Blut an das Vacuum verliert. Blut wurde direct aus der Ader über Quecksilber aufgefangen, bis zur Ausscheidung des Fibrins geschüttelt, und nun mit dem Gefäss ein zweites, vorher evacuirtes in Verbindung gesetzt, in welches die Blutgase einströmten. In 100 Vol. solcher Gase aus venösem Pferdeblut fand *Magnus* CO_2 72,1 — O 18,8 — N 9,1; aus Kalbsblut CO_2 76,7 — O 13,6 — N 9,7.

Lothar Meyer fing das Blut aus der Carotis des Hundes in dem 10—20-fachen Volum luftfreien Wassers auf, setzte die Mischung mit einem Vacuum in Verbindung und kochte sie so lange bei etwa 40° C. bis nur noch Wasserdämpfe entwichen. Er befestigte dann ein neues Vacuum über dem Blute, und liess dieses noch einmal unter Zusatz von Weinsteinsäure aufkochen, um die gebundene CO_2 zu gewinnen. So wurden aus 100 Vol. arteriellen Hundeblutes erhalten:

Vol. pCt. bei 0° und 0,76 M. Druck.

	I.	II.	III.
Auspumpbare Gase	20,88	25,50	28,24
O	12,43	14,29	18,42
N	2,83	5,04	4,55
Auspumpbare CO_2	5,62	6,17	5,28
Gebundene CO_2	28,61	28,58	20,97
Gesammt CO_2	34,23	34,75	26,25
Gesammt Gase	49,49	54,08	49,21
	Alter Hund.		Junger Hund.

Die Erfahrung hat gelehrt, dass weder die *Magnus*'sche noch die *Meyer*'sche Methode genüge, um alle auspumpbaren Gase aus dem Blute zu

entfernen. Um dies zu erreichen, ist es nothwendig, das Vacuum stets erneuern, und die in dasselbe abgedunsteten Gase durch Ableitung sogleich vor der weiteren Berührung mit dem rückständigen Blute bewahren zu können. Meines Wissens hat zuerst *F. Hoppe* den Versuch gemacht, hierzu das Barometervacuum zu benutzen. *C. Ludwig* construirte im Verein mit seinen Schülern *Setschenow* und *Schöffer* eine auf dem Barometerprincipe beruhende Blutgaspumpe, die neuerdings durch *Helmholtz*, *Pflüger* und *Geissler* noch vervollkommnet wurde. Der Apparat besteht nach Einführung der neueren Modificationen aus folgenden drei wesentlichen Theilen:

1) Das Barometer, dessen beide Schenkel durch einen beweglichen starken Kautschukschlauch verbunden, oben und unten zu grossen Glaskugeln erweitert sind. Wird die untere emporgehoben, so steigt das Quecksilber bis zur Decke der oberen, wird sie herabgelassen, so sinkt es bis zur Barometerhöhe und die obere enthält das Vacuum.

2) Die Trockenräume (*Pflüger*) aus langen passend geformten Glasröhren bestehend, die mit schwefelsäuregetränkten Bimssteinstückchen zur Absorption des vom Blute verdampfenden Wassers gefüllt sind. Dieser Theil des Apparates communicirt mit dem Vacuum einerseits und mit dem

3) Theile, dem Recipienten, einem Gefässe, welches nach der Aufnahme des Blutes gross genug ist, um allen Schaum, den dasselbe beim Evacuiren bildet, zu fassen.

Alle drei Theile des Apparates sind durch Glasschliffe mit einander verbunden, und mit zweckmässig geformten Glashähnen versehen, welche den Eintritt des Blutes aus einer Arterie oder Vene, den Uebergang der Gase in die Trockenräume und in das Vacuum, und die Absperrung der in das Letztere gelangten Gase von den übrigen Theilen ermöglichen. Das Vacuum besitzt noch eine zweite durch einen Glashahn verschliessbare Oeffnung, aus welcher die Gase, durch Heben des unteren Quecksilbergefässes hinausgelassen, und direct in ein Absorptionsrohr über Quecksilber geführt werden können.

Dieser Apparat gestattet nun 1) ein sehr grosses Vacuum vor Beginn des Versuches herzustellen, 2) dasselbe beliebig oft nach dem Eintritte des Blutes in den Recipienten zu erneuern, 3) den Gasen alle Wasserdampfspannung zu nehmen, 4) die Gase sogleich von dem Blute abzusperren.

Im *Ludwig*'schen Apparate wird das Blut in einem besonderen mit Quecksilber gefüllten Kölbchen mit graduirtem Halse aufgefangen und sogleich gemessen, während im *Pflüger*'schen Apparate die Messung erst nach dem Auspumpen vorgenommen wird. Zu dem Ende wird der Inhalt des Recipienten bis zu einer Marke ein für alle Male ausgemessen, dann Wasser aus Maassgefässen auf das ausgepumpte und eingetrocknete Blut gegossen, wodurch das Volumen desselben bestimmt wird. Die Gewichtszunahme bei

der Wägung der Trockenräume ergiebt das Gewicht des verdunsteten Wassers, das auf Volumen berechnet, zu dem des trocknen Blutes addirt, das angewendete Blutvolumen ergiebt. Im Vereine mit *Ch. Geissler* und *Dr. Pokrowsky* wurde vom Verfasser in jüngster Zeit ein Recipient construirt, in welchem bis zu 50 Grms. Blut auf einer feinen chemischen Wage gewogen werden können.

Die folgenden Tabellen enthalten eine von *Ludwig* gegebene Zusammenstellung aller unter seiner Leitung von seinen Schülern ausgeführten Gasanalysen des Blutes. Sämmtliche Zahlenangaben beziehen sich auf 100 Vol. Flüssigkeit, und die Gasvolumina auf 0° und 1 Met. Hg Druck.

Hundeblut.

Auspumpbare Gase.	N.	O.	Auspumpbare CO_2.	Gebundene CO_2.	Gesammte CO_2.	Blutart.	Bemerkungen.
39. 05	4. 73	1. 16	33. 16	4. 36	37. 42	Erstickungblut	Setschenow
29. 41	1. 40	Spuren	28. 01	3. 28	31. 92	Erstickungblut	
39. 33	1. 18	Spuren	38. 15	4. 04	42. 61	Erstickungblut	
40. 81	1. 96	Spuren	38. 85	1. 79	40. 64	Erstickungblut	
46. 90	1. 19	15. 05	20. 66	2. 54	33. 20	Arterielles	
45. 88	1. 20	16. 41	28. 27	2. 32	30. 59	Arterielles	
46. 42	1. 18	14. 39	30. 88	1. 90	32. 78	arterielles	Schöffer
37. 01	3. 05	4. 15	29. 82	5. 49	35. 31	venöses	
— —	— —	— —	29. 43	2. 92	32. 37	arterielles	
— —	— —	— —	34. 26	3. 84	38. 07	venöses	
50. 65	1. 25	17. 70	31. 65	Spuren	31. 65	arterielles	
43. 06	1. 00	9. 20	33. 05	3. 05	36. 10	venoses	
42. 92	1. 23	15. 24	26. 45	Spuren	26. 44	arterielles	
41. 62	1. 17	12. 61	27. 83	1. 67	29. 50	venöses	
41. 34	1. 66	11. 76	28. 02	1. 26	29. 28	arterielles	
42. 64	1. 25	8. 85	32. 53	3. 06	35. 59	venöses	
45. 55	1. 80	16. 95	26. 80	0. 67	27. 47	arterielles	
41. 87	1. 15	10. 46	30. 26	1. 57	31. 83	venoses	
44. 44	0. 93	16. 29	27. 22	1. 11	28. 33	art.	Sezelkow
41. 33	0. 95	8. 22	32. 46	2. 10	34. 26	ven. R. m	
38. 92	1. 11	12. 08	25. 73	1. 38	27. 11	art.	
38. 34	1. 08	4. 39	32. 87	1. 53	34. 40	ven. R. m	
44. 08	1. 32	4. 68	38. 08	1. 45	39. 53	ven. C. m	
— —	— —	— —	28. 69	0. 57	29. 26	art.	
— —	— —	— —	37. 13	1. 29	38. 42	ven. R. m	
41. 62	1. 21	1. 51	38. 90	1. 62	40. 52	ven. C. m	
— —	— —	— —	32. 64	1. 02	33. 66	art.	
— —	— —	— —	36. 69	1. 15	37. 84	ven. R. m	
44. 52	1. 22	2. 15	41. 15	1. 42	42. 57	ven. C. m	
43. 17	1. 64	17. 33	24. 20	0. 34	24. 54	art.	
39. 90	1. 36	7. 50	31. 04	0. 55	31. 59	ven. R. m	
36. 63	0. 92	1. 27	34. 44	0. 44	34. 88	ven. C. m	

Auspumpbare Gase.	N.	O.	Auspumpbare CO_2.	Gebundene CO_2.	Gesammte CO_2.	Blutart.	Bemerkungen.
40. 92	4. 10	11. 04	25. 76	1. 18	26. 86	venos	6 Auspumpungen
42. 61	6. 57	18. 33	17. 74	0. 71	— —	k. art.	
33. 18	— —	— —	25. 86	4. 54	30. 40	venos	5 do.
36. 56	— —	— —	29. 24	1. 34	30. 58	venös	
44. 06	— —	— —	27. 26	1. 04	— —	k. art.	
37. 24	0. 65	8. 98	27. 61	1. 69	— —	venos	
— —	0. 74	6. 53	— —	— —	— —	venös	
— —	1. 56	9. 61	— —	— —	— —	k. art.	
30. 42	1. 85	9. 00	19. 75	0. 90	— —	k. art.	
28. 33	0. 93	5. 90	21. 51	1. 64	22. 97	venös	5 do.
34. 61	2. 09	12. 61	19. 91	0. 19	— —	k. art.	6 do.
34. 72	1. 75	12. 21	20. 76	0. 86	— —	k. art.	
22. 24	— —	— —	3. 99	1. 12	— —	im luftleer. Raum mit O geschüttelt	
17. 84	— —	— —	2. 98	0. 84	— —		die durchgeleitete Luft war trocken, die Körperchen zackig.
20. 00	2. 25	14. 25	3. 50	0. 58	— —	längere Zeit CO_2 freie atmosphärische Luft durch geleitet	
42. 79	9. 18		3. 61	2. 38	— —		Die durchgeleitete Luft mit Wasser gesättigt.
21. 48	15. 25		6. 33	0. 69	— —		
— —	— —	— —	27. 74	0. 65	28. 39	venös	*Holmgren*
— —	— —	— —	52. 59	0. 05	52. 64	Erstick. H.	
— —	— —	— —	41. 53	0. 60	42. 13	Erstick. B.	

Das Blut und Serum des Hundes.

Auspumpbare Gase.	Auspumpbare CO_2.	Gebundene CO_2.	Blutart.	Bemerkungen.
41. 48	24. 62	1. 59	Blut	*Schöffer*
44. 28	10. 20	23. 77	Serum	
41. 74	25. 78	0. 84	Blut	
17. 93	16. 06	16. 65	Serum	
— —	16. 00	— —	Serum	
— —	— —	1. 77	Gemenge van ausgepumpten Blut und Serum	
— —	8. 02	15. 68	Serum	*Preyer*
— —	4. 96	15. 46	Serum mit Luft geschuttelt	
— —	12. 58	20. 99	rothb. Serum	
— —	5. 63	20. 73	dasselbe mit Luft geschuttelt	

Schafblut.

	Verdunstbare Gase.	N.	O.	Auspumpbare CO_2.	Gebundene CO_2.	Gesammte CO_2.	Blutart.	Bemerkungen.
1.	31. 81	0. 99	3. 78	27. 04	8. 71	35. 73	venös	
	35. 26	1. 03	3. 31	30. 72	4. 94	35. 66	venös	
	37. 51	2. 01	11. 34	24. 19	4. 68	28. 87	arter.	
	30. 08	2. 39	11. 64	23. 77	5. 25	29. 02	arter.	
2.	36. 39	0. 00	6. 28	30. 11	7. 90	38. 01	venos	
	37. 07	0. 00	6. 28	30. 79	6. 74	37. 53	venos	*Preyer*
	35. 50	2. 00	9. 24	24. 26	5. 42	29. 68	arter.	
	36. 36	— —	— —	25. 24	4. 08	29. 32	arter.	
	34. 34	0. 70	6. 82	26. 54	6. 82	33. 36	arter.	
	21. 66	1. 44	10. 12	10. 10	0. 77	10. 87	arter.	
	22. 34	1. 06	10. 50	10. 78	0. 46	11. 24	arter.	

Als Mittelzahlen ergaben sich aus 10 vollständigen Analysen von *Setschenow*, *Schöffer* und *Sczelkow* für das arterielle Hundeblut:

In Vol. pCt. bei 0° und 1 M. D.

$$\begin{aligned} \text{Gesammtgase} &= 45{,}88 \\ CO_2 &= 29{,}72 \\ O &= 14{,}65 \\ N &= 1{,}61. \end{aligned}$$

Indessen darf man solchen Mittelzahlen, bei den grossen Differenzen, die auch in den *Ludwig*'schen Tabellen zu erkennen sind, und welche augenscheinlich in der sehr wechselnden Zusammensetzung des Blutes begründet sind, keinen grossen Werth zusprechen.

Von den *Pflüger*'schen Analysen der durch das trockne Vacuum erhaltenen Gase liegt bis jetzt nur eine vor. Nach derselben wurden in 100 Vol. arteriellen Hundeblutes gefunden: Vol. % 0°. 1 M. Hg Druck.

$$\begin{aligned} \text{Gesammtgase} &= 39{,}5 \\ CO_2 &= 29{,}0 \\ O &= 7{,}9 \\ N &= 2{,}6 \end{aligned}$$

Hierzu muss bemerkt werden, dass sämmtliche CO_2 nur durch das Vacuum, ohne Zusatz von Säure gewonnen wurde.

Das Gesammtblut zeichnet sich, wie man sieht, vor seinem Serum dadurch aus, dass es mehr Gase enthält, und vor Allem dadurch, dass es eine beträchtliche Menge O an das Vacuum abgiebt. Dagegen überwiegt im Serum die CO_2 so sehr, dass man auf die Vermuthung kommen kann, dass fast alle CO_2 des Gesammtblutes nur aus dem Serum oder Plasma stammt. Dieser Umstand verdient nähere Erörterung.

Die Kohlensäure des Blutes.

Schöffer, der zuerst die CO_2 des Serums mit der des Gesammtblutes verglich, machte die wichtige Entdeckung, dass nicht allein fast die gesammte CO_2 im Serum enthalten ist, sondern dass ihr Entweichen daraus durch die Anwesenheit der rothen Körperchen ein anderes wird. Um es kurz zu sagen, entweicht die CO_2 aus dem Gesammtblute so, wie wenn sich im Serum allmählich eine Säure vertheilte. Während im Serum ein Theil der CO_2 nur durch Säuren austreibbar ist, entweicht ein Antheil dieser CO_2 aus dem Gesammtblute auch ohne Säurezusatz. *Preyer* vervollständigte die *Schöffer*'schen Erfahrungen, indem er von einer und derselben Blutportion das Serum nahm, dieses durch das Vacuum möglichst vollständig entgaste, dasselbe mit einem Antheile Gesammtblutes ausführte, und dann das entgaste Serum mit dem entgasten rothen Blute mischte und wieder das Vacuum einwirken liess. Hiernach entwickelt sich abermals CO_2 und zwar eine etwa ebenso grosse Menge, als das entgaste Serum auf Säurezusatz an das Vacuum abgab. Mit der Vervollkommnung der Methoden der Blutgasgewinnung hat sich der Antheil scheinbar nur durch Säuren austreibbarer CO_2 des Gesammtblutes immer mehr vermindert. *L. Meyer* meinte noch, der grössere Theil der CO_2 könne überhaupt nur nach Säurezusatz entfernt werden, *Ludwig* und seine Schüler dagegen zeigten, dass dieser Antheil gerade der geringere, ja zuweilen = 0 sei. *Pflüger* hat nun letzthin nachgewiesen, dass das Gesammtblut an das trockene Vacuum immer alle CO_2 ausgiebt, so dass niemals ein nur durch Säuren austreibbarer Antheil übrig bleiben kann.

Schon im Serum hatte *Pflüger* weit weniger »fest chemisch gebundene« CO_2 gefunden, als seine Vorgänger, aber er constatirte trotzdem, dass ein Theil solcher CO_2 immer vorhanden sei. Beim Gesammtblute stellte sich dagegen heraus, dass das vollkommen entgaste Blut nun auch auf Säurezusatz keine CO_2 mehr entwickelte. Um indessen zuvor das vollkommene Entweichen aller auspumpbaren CO_2 zu beweisen, liess *Pflüger* zu dem entgasten Blute CO_2-freies aber lufthaltiges reines Wasser treten. Erst wenn die im Wasser zugesetzte Luft nach dem Uebertritt ins Vacuum und nach der Aufsammlung über Quecksilber in klarem Barytwasser keine Ausscheidung von kohlensaurem Baryt hervorbrachte, war zu entscheiden, ob das Auspumpen genügend gewesen. Auch solches Blut gab mit Säuren keine CO_2 mehr. Weshalb dies überhaupt nie eintreten kann, zeigte *Pflüger* durch einen anderen Versuch: er führte dem entgasten Blute eine Lösung von Soda, also »fest chemisch gebundene« CO_2 zu — und diese wurde durch den Blutrückstand vollständig zerlegt. Das rothe, ausgepumpte Blut zerlegt also nicht allein die Soda seines eigenen Serums, sondern es enthält noch so viel Säure, dass es auch zugesetzte Carbonate zerlegen kann. Durch einen besonderen

Versuch zeigte *Pflüger*, dass die aus der zugesetzten Soda entwickelte CO_2 genau der darin enthaltenen entsprach. Die Blutsäure scheint indessen nur lösliche Carbonate zu zersetzen; kohlensauren Baryt zerlegt das ausgepumpte Blut nicht.

Wenn nun aus dem Vorhergehenden folgt, dass die rothen Körperchen während der genannten Versuche an das Serum zweifellos eine Säure abgeben, so wirft sich aus physiologischen Interessen sogleich die Frage auf, ob 1) diese Säure, die Blutkörperchensäure, in den Körperchen präexistirt, und 2) ob sie für gewöhnlich im kreisenden Blute auf die Serumcarbonate zerlegend wirken könne.

Um hierüber zu entscheiden, sind Versuche über die Bedingungen erforderlich, unter welchen die Austreibung der CO_2 aus dem Gesammtblute, mit andern Worten, die Zerlegung der Serumsoda durch die Körperchen beschleunigt, verlangsamt oder behindert wird. *Pflüger* hat zu dem Ende untersucht, wie die CO_2 des Gesammtblutes, gegenüber den genannten bei 40° C. angestellten Versuchen, sich verhält bei 0°. Bei dieser Temperatur entwich noch $^1/_3$—$^1/_2$ der Gesammt CO_2, und als das Blut mit eiskaltem gasfreiem Wasser stark verdünnt war, also Blutkörpercheninhalt sicher ins Serum übergetreten war, entwich gleichwohl eine noch kleinere CO_2 Menge, nur 3—4 Vol. von 100 in das Vacuum. Indess ist *Pflüger* der Meinung, dass beim Schütteln und tagelangem Auspumpen dennoch die ganze CO_2 Menge entweichen würde. Aus *Schöffer's* und *Preyer's* bei *Ludwig* gewonnenen Resultaten folgt unvermeidlich, selbst wenn man die Unterschiede ihrer Methode gegen die *Pflüger*'sche in Rechnung zieht, dass die »fest chemisch gebundene« CO_2 aus dem Blute leichter entweicht, leichter in freie, auspumpbare CO_2 verwandelt wird, wenn es arteriell, als wenn es venös ist.

Ueberdies hat ferner *Preyer* festgestellt, dass die CO_2 ebenso leicht aus venösem Blute wie aus ursprünglich arteriellem entweicht, wenn dasselbe zuvor mit Luft geschüttelt wurde. Trotz dieser Hindeutung auf die Betheiligung des Sauerstoffs gelang es nicht, aus einem Blute vor dem Entweichen des O alle CO_2 auszutreiben, weder durch einen CO_2 freien Luftstrom, noch durch Behandeln mit einem bis unter den Atmosphärendruck verdünnten Sauerstoffvolumen. Man kann nach diesen Versuchen mit Sicherheit sagen, das der O der Blutkörperchen direct keinen Einfluss habe auf die Zerlegung der Serumsoda, was an und für sich auch wenig wahrscheinlich sein würde. Die Betheiligung muss eine indirecte sein, der O muss sich betheiligen an der Bildung einer Säure. Es bliebe nun der Fall zu erörtern übrig, dass die Sodazersetzung durch das rothe Blut überhaupt auf der Bildung von Zersetzungsproducten beruht, die während des Auspumpens entstehen. *Hoppe-Seyler* schliesst sich in diesem Puncte einer Vermuthung von *Pflüger* an, dass sich im Blute der CO_2 austreibende Körper vielleicht »fortwährend neu bilde«. Seit die leichte Zersetzlichkeit des Hämoglobins unter Bildung

freier Säuren (Ameisensäure etc.) bekannt ist, wird man zunächst an die Hämoglobin-Säuren *Hoppe's* denken müssen. Die Untersuchung des bei 40° C. ausgepumpten Blutes mit dem Spectroskope ergiebt indessen Nichts der Art: man sieht auch in dicken Schichten desselben, die gerade noch die *Fraunhofer*'sche Linie C deutlich erkennen lassen, keine Andeutung eines Hämatinstreifens, der doch auftreten müsste, wenn diese Zersetzung stattgefunden hätte.

Da die Untersuchungen noch nicht entschieden haben über die Natur der Blutkörperchensäure, so bieten sich vor der Hand nur Hypothesen. *Ludwig* schliesst, die Säure müsse eine schwache sein, denn sie allein genüge nicht, die CO_2 auszutreiben, sondern bedürfe der Mitwirkung des Vacuums. Dies sagt indessen eigentlich über die Natur der Säure nichts aus, sondern erklärt sich daraus, dass das Blut andere Stoffe enthält, welche die CO_2 absorbiren, die eben ausgeschiedene und zwar in fester chemischer Verbindung vorhanden gewesene, sogleich in »locker chemisch gebundene« umwandeln, oder wenn dies nicht acceptirt werden soll, dass die Salze, welche die »Blutsäure« bildet, selbst CO_2 absorbiren (wie z. B. einzelne phosphorsauren Salze). Eher würde der Umstand, dass die Blutkörperchensäure erst gegen 40° Carbonate zersetzt, Anlass geben können, sie für eine schwache Säure zu halten, da wir solche Säuren, welche nur in höheren Temperaturen CO_2 austreiben (feste Fettsäuren etc.) schwache zu nennen pflegen. Dieser Umstand ist um so mehr zu beachten, als eiskalte Phosphorsäure nach *Pflüger's* Erfahrungen alle CO_2 aus eiskaltem Blute im Vacuum austreibt.

Wenn man sich fragt, welcher von den bekannten Stoffen der unveränderten Blutkörperchen die Säure sein könne, so sind wir wieder ausschliesslich auf das Hämoglobin verwiesen, das ja mit Basen Verbindungen eingeht, aus denen es durch Säuren ausgeschieden wird. Hiermit scheint aber der Einfluss des O bei der Säurebildung in den Blutkörperchen nicht zu vereinbaren, denn auch die Hypothese, dass nur das Oxyhämoglobin eine Säure sei, fällt weg, weil ja das Blut den letzten Rest der CO_2, also die seiner Serumsoda erst verliert, wenn jenes längst reducirt ist. *Holmgren* hat überdies festgestellt, dass der O die CO_2 Spannung im Blute nicht vermehrt. Es handelt sich also bei der Austreibung der gebundenen CO_2 immer nur um ein Phänomen, das am Ende des Auspumpungsversuches stattfindet. Wenn wir an dem Hämoglobin, als der Blutkörperchensäure festhalten wollen, so bleibt anscheinend noch eine zweite Hypothese nöthig, nämlich die, dass sich unter dem Einflusse des Oxyhämoglobins noch eine zweite Säure aus dem Stroma bilde, und hier wäre dann an das Protagon zu denken, das so leicht unter Bildung freier, und zwar schwacher Säuren (Fettsäuren) zerfällt. Die Zukunft wird lehren, ob die zweite Hypothese unumgänglich ist, denn vor der Hand kommt man mit der Annahme des Hämoglobins, als der Säure, aus, da der O auch insofern die Zersetzung der Serumsoda begünstigen kann, als er dazu beiträgt.

das Blut im Vacuum leichter lackfarben werden zu lassen, ein Umstand, der jedenfalls für die Einwirkung der Körperchenstoffe auf die des Serums von schwerwiegender Bedeutung ist. Dass das Hämoglobin in den Blutkörperchen frei, nicht an Basen gebunden, enthalten ist, wurde oben bereits bewiesen. Dort wurde aber auch gezeigt, dass es im lackfarbenen Gesammtblute an Basen gebunden ist, also Basen des Serums sättigen kann.

Der physiologische Leser wird fragen, welches Interesse es haben könne, zu wissen, ob diese oder jene Zersetzung im gelassenen Blute nachträglich während der Behandlung mit der Gaspumpe eintrete. Hierauf zur Antwort: dass 1) nur die Kenntniss der nachträglichen Zersetzungen vor ihrer Vermeidung in der Zukunft schützen kann, und 2) dass die Processe, welche wir rasch am Blute künstlich entwickeln, höchst wahrscheinlich langsamen Ganges auch im circulirenden verlaufen.

Beim Serum wurde die Frage aufgeworfen, ob das $2 NaO HO PO_5$ betheiligt sei an der Bindung der »locker chemisch gebundenen« CO_2. Für das Gesammtblut und seine CO_2 wurde diese Frage von *Schöffer* zu beantworten gesucht, der zu dem Ende CO_2 Bestimmungen und Wägungen der Phosphorsäure aus der Asche des Gesammtblutes vornahm. Nach späterer Umrechnung der *Schöffer*'schen Analysen ergab sich in der That, dass die Phosphorsäuremenge der Asche etwa so gross ist, um als das genannte Natronsalz mit dem Wasser des Blutes eine Lösung zu bilden, welche dem Blute analoge CO_2-Mengen nach *Fernet's* Behauptung in lockerer chemischer Verbindung halten müssten. Diese Thatsachen dürfen indess heute, wo wir wissen dass die grösste Menge der Phosphorsäure in den Blutkörperchen steckt, während die CO_2, auf die es ankommt, im Serum enthalten ist, und wo wir das Protagon in den Blutkörperchen als Hauptquelle der phosphorsäurereichen Asche kennen, für irrelevant erklärt werden.

Der Sauerstoff des Blutes.

Das Gesammtblut zeichnet sich vor dem Serum aus durch seinen bedeutenden Gehalt an Sauerstoff, der darin etwa 17 Vol. % betragen kann. Da das Serum nur ungefähr so viel O absorbirt, als dem Absorptionscoefficienten seines Wassers entspricht, so erhellt, dass der O ein Bestandtheil der rothen Blutkörperchen sein müsse. Die Erscheinungen, welche Zufuhr und Entziehung des O am Blute bewirken, stimmen so genau mit den am Hämoglobin erörterten überein, dass der weitaus überwiegende Antheil des Blutsauerstoffs diesem Bestandtheile der Körperchen zugeschrieben werden muss.

In allen thierischen Organismen sind Vorkehrungen getroffen, mittelst welcher das Blut immer wieder von Neuem mit der Luft, mit dem O der Atmosphäre in Berührung kommt. Der O wird im Körper fortwährend zu Oxydationen verbraucht und neuer muss an seine Stelle treten. Den augen-

scheinlichsten Ausdruck hierfür findet man in der Veränderung, welche die Farbe des venösen Blutes beim Durchgange durch die Lunge erleidet. Wir sagen es werde arteriell und finden in der That, dass es, aus der Lunge zurückgekehrt, mehr O aufgenommen hat.

Um den O ohne Verlust aus dem Blute zu gewinnen, hat man dieselben Methoden versucht, nach welchen die übrigen Gase erhalten werden. Bei diesem Gase ist indessen ein Umstand zu beachten, der bei den übrigen nur im entgegengesetzten Sinne in die Waage fällt, nämlich die Fähigkeit des Hämoglobinsauerstoffs, sehr leicht in andere, festere Verbindungen überzugehen, welche nicht mehr durch das Vacuum zur Sauerstoffabgabe zu zwingen sind. Wenn dies schon für eine blosse Mischung reinen Hämoglobins mit Sauerstoff gilt, so kommt es noch viel mehr in Betracht für Mischungen organischer, oxydabler Körper, wie sie das Blut darstellt. Wenn man Blut nur kurze Zeit in geschlossenen Gefässen auf die Körpertemperatur erwärmt, so wird es, laut Aussage des Spectrums, O-frei, und enthält nur noch reducirtes Hämoglobin. Diese Temperatur ist aber andererseits mindestens erforderlich, um den Blutsauerstoff im Vacuum zu entziehen. *Pflüger* fand, dass Blut bei 0° in 24 Stunden nur 3,8 Vol. pCt. O an das oft erneuerte Vacuum abgab, während es noch 4,4 Vol. % zurückhielt, die erst bei 40° C in die Leere übergingen. Man wird deshalb nicht eher mit ausreichender Genauigkeit den O Gehalt eines Blutes feststellen können, als bis man Methoden kennt, denselben bei 40° fast momentan auszutreiben. Die in den obigen Tabellen angegebenen Zahlen können deshalb nur als annähernde Werthe betrachtet werden. Lässt man das Blut im Thierkörper, während man denselben durch Erstickung verhindert, neuen Sauerstoff aufzunehmen, so enthält es meist (in dem Momente, wo die Conjunctiva unempfindlich geworden) gar keinen O mehr oder nur noch Spuren. Während der Bildung des Erstickungsblutes, gleichviel ob innerhalb oder ausserhalb des Organismus, nimmt zugleich der CO_2 Gehalt des Blutes zu, ein deutlich redender Beweis für die Schicksale des geschwundenen Sauerstoffs.

Nur das Kohlenoxyd und das Stickoxydgas treiben den O aus dem Blute wirklich aus, das erstere indem es ihn unverändert verjagt; Wasserstoff, Stickstoff, Stickoxydul und Kohlensäure führen vielleicht nur einen sehr kleinen Antheil des O fort. Dennoch machen auch die letzteren Gase das Blut O-frei. Der Rest des Sauerstoffgases wird im letzteren Falle vom Blute gezehrt, d. h. zu inneren Oxydationen verwendet, wobei sich Producte bilden, welche den O nicht mehr an das Vacuum abgeben. *L. Meyer* hat dasselbe merkwürdige Factum schon entdeckt als eine Wirkung der Säuren. Wenn nämlich die Weinsteinsäure, mittelst welcher dieser Forscher die CO_2 zuletzt aus dem Blute auszutreiben pflegte, gleich anfangs zugesetzt wurde, so erhielt er nur einen verschwindenden Bruchtheil des O beim Auskochen im Vacuum. Die spectroskopische Untersuchung solchen Blutes lehrt natürlich, dass es

Hämatin enthält. Die innere Zehrung des O, welche stärkere Säuren fast momentan bewirken, geschieht durch CO_2 auch, nur etwas langsamer und noch langsamer durch Einleiten von H, NO, wahrscheinlich auch von N, und endlich erfolgt sie bei Körpertemperatur auch, wie man zu sagen pflegt, spontan.

Hinsichtlich der Festigkeit der Verbindung des O mit dem Blute, die man als die OSpannung bezeichnen kann, geben vielleicht die Versuche von *Nawrocky* einigen Aufschluss, der die O-Mengen bestimmte, welche das Blut a) bei unvollkommener, erster Auspumpung, b) bei der zweiten zum Ende gebrachten Entgasung verlor. Bei a wurden 9,77, bei b nur 4,18 Vol. % erhalten. Die oben angeführten Versuche *Preyer's* über die Absorption des O durch Hämoglobinlösungen stimmen auffallend überein mit dem Hämoglobingehalte des Blutes. Da das Hundeblut nach *Hoppe's* Untersuchungen 13,79 pCt. Hämoglobin enthält, und dieses Blut nach *Pflüger* 18,2 Vol. pCt. O an das Vacuum abgiebt, so verhält es sich ganz wie eine reine Hämoglobinlösung, denn 13,79 Grms. Hämoglobin absorbiren in der That 18,2 Cub. Cent. O von 0° und 1 M. D. Weitere Aufschlüsse über das Verhalten des Blutes zum O ergeben sich aus den beim Hämoglobin (s. dieses) mitgetheilten Thatsachen.

Der Stickstoff scheint im Blute nur einfach diffundirt; er entweicht von allen Gasen am leichtesten ins Vacuum nach *Pflüger* schon bei 0° vollständig. In der Regel enthält jedoch das Blut, besonders wenn es überhaupt sehr gasreich, namentlich O-reich ist, mehr Stickstoff, als es dem Absorptionscoefficienten seines Wassers entsprechend enthalten dürfte, zuweilen bis 4 Vol. pCt.

Gasabsorption durch das Blut.

Da das Blut die CO_2 allein in mindestens vier verschiedenen Weisen enthält, wovon drei zu den chemischen Verbindungen zu rechnen sind, und da hierzu noch der O als ein ebenfalls »locker chemisch gebundenes« Gas zu rechnen ist, so lässt sich kaum von Absorptionscoefficienten des Blutes reden. Um die Gasmengen, welche das Blut aufzunehmen vermag, zu bestimmen, hat man bis jetzt nur Absorptionsversuche mit gasfreiem Blute angestellt. Nach *Setschenow* absorbiren 100 Vol. gasfreies Hundeblut 16,882—19,594 Vol. pCt. O von 0° und 1 Mt. HgDruck. Der Druck, unter welchem die Absorption stattfindet, ist insoweit gleichgültig, als die Gasaufnahme nur bei sehr niederem Drucke aufhört. Niemals sind die aufgenommenen Mengen des O dem Drucke proportional, denn die Aufnahme geschieht nicht durch einfache Diffusion, sondern mittelst eines chemischen Processes. Ob die angeführten Zahlen der wirkliche Ausdruck sind für das Maximum der O-Aufnahme durch das Blut, ist sehr zu bezweifeln, weil das gasfreie Blut

sein Hämoglobin nicht mehr in den Körperchen, sondern durch die ganze Blutflüssigkeit vertheilt, enthält. Das freie Hämoglobin der Körperchen ist im Serum des ausgepumpten und lackfarbenen Blutes, mindestens zum Theil, an andere Substanzen, besonders an Natron gebunden, und es liegt kein Grund vor, anzunehmen, dass Hämoglobinnatron und Hämoglobin gleiche Mengen O absorbiren. Besser wäre es deshalb, das Absorptionsmaximum zu bestimmen durch Untersuchung mit Luft oder reinem O geschüttelten Blutes. So viel mir bekannt, ist dies bis jetzt nur beim venösen Blute ausgeführt, das nach diesem Verfahren in maximo 18,33 Vol. % O an das Vacuum abgiebt.

Hinsichtlich der CO_2 ist die Feststellung der Maximalmengen noch misslicher; *L. Meyer* fand zwar den Coefficienten des gasfreien Blutes für CO_2 fast genau übereinstimmend mit dem des Wassers, allein die Menge ist zweifellos für das Blut gar nicht maassgebend, und sicherlich viel zu gering, weil das gasfreie Blut kein kohlensaures Natron mehr enthalten kann, und wahrscheinlich auch im 2 NaO. HO. PO_5 an Stelle der CO_2 schon Hämoglobin enthält. N nimmt das gasfreie Blut in etwas grösserer Menge auf, als Wasser, bei 16° C und 0,64 Mt. Hg Druck 2,778 Vol. %.

Verhalten zu Kohlenoxydgas. Das CO ertheilt dem Blute dieselbe Farbe, wie dem Hämoglobin, indem es den O vollständig austreibt, und an seine Stelle tretend CO-Hämoglobin bildet. Da 1 Vol. CO genau 1 Vol. O austreibt, so bietet dieses Gas ein bequemes Mittel, den O des Blutes zu gewinnen und zu messen. *Nawrocky* fand z. B. im Blute, das nach der *Ludwig*'schen Methode ausgepumpt 26,4 CO_2 — 8,1 O — 1,2 N lieferte, beim Schütteln mit CO, in diesem Gase 3,0 CO_2 — 8,1 O und 1,5 N, während das rückständige mit CO gesättigte Blut nach dem Auspumpen noch 28,9 CO_2 — 0,6 O und 0,9 N gab. Die Volumina des durch das Vacuum entfernten O sind also genau gleich den in das CO übergegangenen. Dennoch fand *Nawrocky* jedes Mal nach der Behandlung mit CO etwas mehr CO_2 im Blute, im angeführten Falle ein Plus von 5,5 Vol. % Die Quelle dieses Plus ist völlig räthselhaft, da kein O vorhanden ist, auf dessen Kosten es entstanden sein könnte.

Wie bekannt, ist das CO ein äusserst giftiges Gas, es verdrängt nicht allein den O aus dem Blute, sondern macht es auch völlig unfähig, wieder O aufzunehmen. Die Erfahrung hat jedoch gelehrt, dass ziemlich bedeutende Quantitäten des Gases aufgenommen und wieder aus dem Körper, wahrscheinlich in Form von CO_2 (*Pokrowsky*), eliminirt werden können. Bei Hunden kann $^1/_3$ des ganzen Körperblutes mit CO gesättigt werden, ohne das Leben zu gefährden, und es dauert nur kurze Zeit, bis das Gas durch die sehr empfindliche Spectralprobe des CO-Hämoglobins nicht mehr nachgewiesen werden kann. Offenbar liegt hier eine oxydirende Wirkung des noch sauerstoffhaltigen Blutes auf den vergifteten Antheil vor, die um so eher zu vermuthen ist, als der O in dem Zustande, in welchen er auch durch das Hämoglobin übergeführt wird, nämlich als Ozon, nach *Boussingault's* Erfah-

rungen CO direct zu CO_2 oxydirt. Vergiftungen mit CO bis zu sehr drohenden Symptomen werden auch von Menschen bisweilen überstanden, und um so leichter, je mehr Anstrengungen gemacht werden, die Athmung, d. h. den Sauerstoffzutritt zu befördern. Es liegt aber in der Natur der Vergiftung, dass nach Aufnahme solcher Mengen des Gases, welche den O nahezu vollständig aus dem Blute verdrängen, ein Blut im Körper entsteht, das auch durch die wirksamste künstliche Respiration nicht mehr zur OAufnahme veranlasst werden kann. In solchen leider sehr häufigen Fällen bringt nur die Transfusion neuen, gesunden Blutes wirkliche Hülfe. Beim Menschen sind 1000 Cub. Cent. CO mehr als hinreichend den Tod herbeizuführen. Jedoch kann dieselbe Menge des Gases mit viel atmosphärischer Luft gemengt allmählich geathmet, ohne Nachtheil durch den Körper gehen.

Verhalten zu Stickoxyd. Dieses Gas treibt sowohl den O, wie das CO aus dem Blute aus. Da es mit O die starkreizende Untersalpetersäure bildet, kann es natürlich nicht eingeathmet werden. Sein Verhalten zum Blute erklärt sich vollständig aus dem analogen zum Hämoglobin.

Stickoxydul wirkt auf Blut und Hämoglobin ganz so wie Wasserstoff, erzeugt auch, wie dieser, Asphyxie. Der Zustand ist aber von einem angenehmen Rausche begleitet, den man auch empfindet, wenn man ein Gasgemenge athmet, das so viel O, wie atmosphärische Luft, aber statt des N, NO enthält. Gasfreies Blut nimmt wohl NO, etwa entsprechend dem ziemlich hohen Absorptionscoefficienten des Wassers, auf, ohne jedoch weder N noch O noch CO_2 an dasselbe abzugeben. Das NO wird also vom Blute nicht zerlegt, sein O ist dem Hämoglobin nicht zugänglich. Hieraus folgt, dass das NO unmöglich die O-Athmung ersetzen kann, im Gegensatz zur früheren Ansicht, (*H. Davy*), nach welcher das NO das Thierleben so gut unterhalten sollte, wie die Verbrennung einer Kerze etc. Die flüchtig berauschende Wirkung des Gases beruht wahrscheinlich nur auf dem bedeutenden Absorptionsvermögen des Blutwassers, da andere Gase, welche vom HO reichlich absorbirt werden, wie CO_2, Elayl und Methylchlorid, mit O gemischt, ähnlich berauschend wirken. (*L. Hermann.*)

Unterschiede des arteriellen und venösen Blutes.

Mit Sicherheit sind nur drei Unterschiede als constant bekannt zwischen dem Blute des rechten und des linken Herzens, nämlich a) in der Farbe, b) im Gasgehalte, c) in der Gerinnungszeit. Arterielles Blut gerinnt immer rascher als venöses. Die Behauptung, dass das rascher gerinnende arterielle Blut stets mehr Fibrin ausscheide, ist nicht streng erwiesen, obwohl das Blut der Carotis des Pferdes häufig mehr Fibrin (0,57 pCt.) enthält, als das

der Jugularis (0,49 pCt.), denn in andern Fällen wurden im arteriellen Blute nur 0,35 pCt. gefunden. Die raschere Gerinnung des arteriellen Blutes beruht nur auf seinem grösseren Reichthume an O, der die Löslichkeit, besonders des Paraglobulins begünstigt. Künstlich kann man die Gerinnung des arteriellen Blutes durch Behandeln mit CO_2 verlangsamen, wie man andererseits die des venösen durch Zuführen von O beschleunigen kann. Bringt man arterielles und venöses Blut noch während des Lebens annähernd auf den gleichen Gasgehalt, nämlich durch Erstickung oder durch Einathmen von Kohlenoxyd, so gerinnt das Blut aus der Carotis und der Jugularis meist gleichzeitig. Dass gleichwohl ein Blut, welches mehr Fibrin ausscheidet, schneller gerinne, als fibrinärmeres, soll damit nicht geleugnet werden, denn die Menge des Fibrins ist bei dem normalen, stets vorhandenen Ueberschusse fibrinoplastischen Paraglobulins immer nur abhängig von der Menge des Fibrinogens. Sowohl die Menge des einen, wie die des andern Körpers bestimmt aber zugleich die Gerinnungszeit. Dennoch wird bei ungleichen Mengen Fibrinogens und gleichbleibendem Ueberschuss an Paraglobulin, stets die Mischung früher gerinnen, welche mehr O und weniger CO_2 enthält, weil nur diese im Stande ist, besonders den letzteren Körper in hinreichend wirksamer Lösung zu erhalten. Das arterielle Fibrin zergeht in Salzlösungen schwerer als das venöse. Man hat an künstlichen gerinnbaren Flüssigkeiten noch nicht untersucht, in wie weit die Löslichkeit des Gerinnsels von der Geschwindigkeit seines Entstehens abhängig ist.

Die Farbenunterschiede des arteriellen und venösen Blutes rühren hauptsächlich von dem verschiedenen Gasgehalte her. Sie sind bei Beobachtung des Blutes in der *Recklinghausen*'schen, luftdichten, feuchten Kammer an jedem einzelnen Blutkörperchen deutlich wahrzunehmen: die venösen Blutkörperchen erscheinen blutgrün, die arteriellen blutroth. In dicken Schichten ist das venöse Blut dunkelroth, in dünnen grün (*Brücke*). Ganz ausschliesslich beruhen die Farbenunterschiede jedoch nicht auf den O und CO_2 Differenzen, denn *Heidenhain* fand, dass venöses und arterielles Blut, mit gleichen Mengen Wasser verdünnt, oft noch Farbenunterschiede zeigen, wenn auch das Erstere, welches immer das dunklere bleibt, vorher mit Sauerstoff gesättigt wurde. Mit Sicherheit lässt sich aus dieser Thatsache indess nicht auf verschiedenen Gehalt an Blutkörperchen oder an Hämoglobin schliessen, denn es bedarf z. B. nur verschiedener Diffusionsverhältnisse, an deren Zustandekommen das Hämoglobin nicht betheiligt zu sein braucht, zwischen dem verdünnten Serum und den Körperchen, um das eine oder das andere Blut für auffallendes Licht dunkler, für durchfallendes heller (lackfarbener) erscheinen zu lassen.

Unterschiede im Gasgehalte. Als Mittel ergiebt sich aus den *Schöffer*'schen Gasanalysen Folgendes:

Hundeblut. Gase in Vol. %. 0°. 1 M. Hg D.

Blutart.	Auspumpbare Gase.	N.	O.	Leicht entweichende CO_2.	Schwer entweichende CO_2.	Gesammt CO_2.
Arterielles Blut.	45.39	2.02	14.60	28.37	1.12	29.99
Venöses Blut. R. Herz.	41.24	1.50	9.05	31.29	2.94	34.40

Demnach enthält das arterielle Blut mehr auspumpbare Gase, mehr N und mehr O als das venöse, dieses dagegen mehr Gesammt CO_2, leicht und schwer austreibbare CO_2, als jenes. Die Differenzen betragen für arterielles Blut ein Plus:

an auspumpbaren Gasen = 4. 15.
N = 0. 52.
O = 5. 55.
} mehr als venöses Blut.

Ein Minus

an Gesammt CO_2 = 4. 41.
leicht auspumpbarer CO_2 = 2. 92.
schwer entweichender CO_2 = 1. 82.
} venöses mehr als arterielles Blut.

Wie man sieht beträgt demnach auch die Gesammtsumme aller Blutgase, die schwer entweichende CO_2 mit gerechnet, im arteriellen Blute (= 47,51 Vol. %) etwas mehr als im venösen (= 44,18), eine Differenz, die also = 3,33 Vol. % zu Gunsten des arteriellen Blutes sein kann. Für die Aufstellung werthvollerer Mittelzahlen ist es indessen dringend erforderlich, die Zahl der Analysen zu mehren, immer nur die Blutarten eines Individuums zu vergleichen und ferner nach den oben erörterten Thatsachen über den inneren Gaswechsel des Blutes während der Aufbewahrung bis zum nächsten Versuche stets gleichzeitig mit beiden Blutarten die Analysen vorzunehmen, wozu allerdings zwei Blutgaspumpen erforderlich sind.

Vergleichungen des venösen Blutes aus einzelnen Organen mit dem arteriellen und mit dem allgemeinen Körpervenenblute des rechten Herzens folgen unten (s. Chemie der Gewebe).

Das circulirende Blut.

Da das Blut ausserhalb des Körpers bei der Temperatur der Warmblüter besonders schnell O einbüsst und dafür an CO_2 gewinnt, so ist auch im lebenden Organismus augenscheinlich ein solcher innerer Stoffwechsel des Blutes nicht ausgeschlossen. Stellen wir uns vor, dass das circulirende Blut einmal in gar keinem chemischen Verkehre mit den Wandungen seiner Gefässe und den angrenzenden Geweben stehe, was allerdings in Wirklichkeit nicht vorkommen kann, so wird das Blut dennoch in sich selbst Veränderungen erfahren müssen. Viel mehr ist dies der Fall, wenn sich, wie immer geschieht, diesem inneren Stoffwechsel noch der mit den Geweben hinzufügt. Bekanntlich schwimmen die O-haltigen Blutkörperchen in den kleinsten Venen und Arterien stets in der Axe des Stromes, während das Plasma und die farblosen Körperchen allein die Gefässwand berühren. In den engsten Capillaren dagegen, also gerade in denjenigen Gefässen, welche am meisten den Verkehr des Blutes mit den Geweben zu unterhalten geeignet sind, drängen sich die Blutkörperchen unter mannigfachen Formveränderungen die Gefässwand pressend hindurch. Es wird also hier erst der lebhaftere Austausch zwischen den Blutkörperchen und den Geweben stattfinden, während derselbe in den grösseren Gefässen vorzugsweise vom Plasma ausgeht, und die Blutkörperchen nur indirect mittelst des Plasma's zugezogen werden können. Wir sehen deshalb, dass das Blut selbst in den allerfeinsten Arterien noch arteriell bleibt, und erst in den Capillaren die Kennzeichen des venösen Blutes annimmt. Das Letztere ist jedoch nicht immer der Fall, sondern setzt wiederum eigenthümliche Bedingungen von Seiten der Gewebe voraus; bei den Drüsen, dass sie nicht secerniren, bei den Muskeln, dass sie sich contrahiren. Im Allgemeinen kann man umgekehrt sagen, dass die Drüsen das Blut der Capillaren während der Secretion hellroth, annähernd arteriell lassen, während es in den Muskeln annähernd nur die Eigenschaften des arteriellen behält, wenn dieselben unthätig sind, sich nicht contrahiren. Die Ursachen dieser räthselhaften von *Bernard* entdeckten Erscheinung sind nicht aufgeklärt, immerhin geht aber daraus hervor, dass die Zusammensetzung des Blutes nicht nur von dem Verbreitungsbezirke abhängig ist, durch welchen es strömte, sondern auch noch von den wechselnden Zuständen desselben während des Strömens.

Unterbindet man nach *Pflüger* das peripherische Ende einer Carotis und hierauf einige Zoll abwärts das centrale, so dass eine Quantität hellrothen arteriellen Blutes in der durchscheinenden Arterie abgeschlossen bleibt, so nimmt der Inhalt sehr rasch eine dunkelrothe, venöse Färbung an, und zwar geschieht dies unvergleichlich viel schneller, als wenn man dasselbe Blut in

einem Glasröhrchen bei der Temperatur des Thierkörpers erhält. Hier summirt sich also zum innern Stoffwechsel des Blutes noch der Antheil, den das Gewebe hinzufügt, in diesem Falle das des Gefässes, der Arterie. Das Blut steht also zunächst immer in engem Verkehr mit den Gefässgeweben, in welchen es ceteris paribus schneller venös wird, als in andern Behältern. Dieser Umstand ist der einzige, welchen wir am gelassenen Blute nicht nachahmen können, so lange wir nicht wieder Gewebe des Organismus in der nämlichen Weise damit in Berührung bringen, wie vorher. Daraus folgt, dass diesem Umstande auch der einzige Unterschied, den wir zwischen gelassenem und circulirendem Blute kennen, zuzuschreiben ist. Der Unterschied besteht in der Gerinnung.

Das Flüssigbleiben des circulirenden Blutes.

Brücke hat auf überzeugende Weise dargethan, dass jede andere denkbare Veränderung, welche mit dem Blute beim Austritte aus der Ader vor sich gehen kann, künstlich ersetzt, die Gerinnung nicht hindert, ja dass einzelne, wie Erhaltung der Temperatur und Bewegung sie im Gegentheil beschleunigen, während umgekehrt gerade die Veränderungen, Abkühlung und Ruhe, sie verlangsamen oder ganz verhindern. Es bleibt folglich nur eine Ursache übrig, welche das Blut flüssig erhält, und diese ist die Berührung mit den Gefässwänden, mit Geweben. Da indessen die Gefässe der Leiche wohl längere Zeit das Blut flüssig erhalten, als es sonst bleiben würde, die Gerinnung in der Leiche aber schliesslich doch erfolgt, so sind die lebenden Gefässwände eine Ursache des Flüssigbleibens.

Dieses Resultat der *Brücke*'schen Untersuchungen ist Vielen räthselhaft und mystisch erschienen, so dass dieselben von manchen Seiten als resultatlos bezeichnet wurden. Allein dies ist nur scheinbar, denn in Wahrheit sind künftige Untersuchungen jetzt auf ein engeres Feld zurückgeführt, das Resultat ist also im Sinne des Vorgehens experimenteller Forschung, ein wesentliches: statt unzähliger Angriffspuncte der Frage über das Flüssigbleiben des circulirenden Blutes, bieten sich jetzt nur wenige. Nach den *A. Schmidt*'schen Entdeckungen lautet heute ferner die Frage, weshalb das Blut in den lebenden Gefässen nicht gerinne, noch praeciser, nämlich: weshalb der fibrinoplastische Körper (das Paraglobulin) innerhalb lebender Gefässe nicht auf den fibrinogenen wirke?

Man wird zuerst untersuchen müssen, unter welchen Umständen die Gerinnung künstlich innerhalb der lebenden Gefässe dennoch herbeigeführt werden kann. Schon *Virchow's* Versuche haben gelehrt, dass fremde Körper in den Kreislauf eingeführt, sich mit Fibringerinnseln bedecken, dass aber im Umkreise der Gerinnsel das Blut noch flüssig bleiben kann. *Brücke* sah, dass ein an beiden Enden offenes Glasrohr durch ein Blutgefäss in das blut-

haltige, ausgeschnittene Herz einer Schildkröte eingeführt, sich zuerst in seinem Lumen mit geronnenem Blute füllte, dann auf der äusseren Fläche mit Fibringerinnseln bekleidet wurde, während alle Blutschichten zwischen diesen und den Herzwandungen flüssig blieben, so lange als der Herzmuskel noch erregbar war. Stirbt endlich der Herzmuskel ab, so erstarrt der ganze Blutinhalt. Der Einfluss des lebenden Gefässes erstreckt sich also durch alle Blutschichten hindurch, verhindert aber nicht, dass auf der Oberfläche des fremden Körpers eine partielle Gerinnung erfolge, wenn er sie auch verzögert. Weiter folgt aus dem Versuche, dass die hemmende Wirkung der Gefässwand in dem Augenblicke erfolgt, wo sie selbst erkennbare Zeichen des Verlustes einer Lebenseigenschaft (der Contractilität) darbietet. Ein Gewebsbestandtheil aller Blutgefässe, ohne Ausnahme, besteht aus contractilen Theilen, denn an den Arterien und Venen kommen glatte Muskelfasern, an den Capillaren contractile Zellen (*Stricker*) vor. Im Herzen und in den Arterien bilden die contractilen die überwiegenden Bestandtheile. Es soll mit der Hervorhebung der contractilen Gewebe nicht gesagt sein, dass sie überall die alleinigen gerinnungshemmenden Gefässwandbestandtheile seien, sondern nur dass sie es beim Herzen unbedingt sind.

Man wird jetzt fragen müssen, was ein lebender Muskel, wie das Herz am Blute leisten könne? Er verbraucht Sauerstoff und entwickelt CO_2. Er thut also gerade das, was die Gerinnung ceteris paribus auffällig verlangsamt auch im Blute ausserhalb des Körpers. Indessen wissen wir, dass das Blut im vollständigen und unversehrten Organismus durch die Lungen immer wieder CO_2 verliert und O aufnimmt. Der O-Verbrauch und die CO_2-Entwicklung des ausgeschnittenen Herzens mögen also vielleicht zureichen, das Flüssigbleiben seines Blutes zu erklären, für den ungetheilten Organismus reichen sie nicht aus. Ausserdem fährt der Herzmuskel, wenn er aufgehört hat contractil zu sein, fort, CO_2 zu entwickeln, wahrscheinlich auch O zu verbrauchen, und dennoch gerinnt das Blut jetzt.

Wie man sieht, stehen wir trotz der letzten grossen Aufschlüsse über die Ursachen der Blutgerinnung, immer noch ohne Antwort vor der Frage, weshalb das Blut in den lebenden Gefässen nicht gerinne.

Dennoch kann man versuchen die Thatsachen zusammenzustellen, aus welchen sich für diesen Zweck geeignete Hypothesen ableiten lassen. Zwei Reihen von Thatsachen sind in diesem Sinne von Werth: Zunächst die von *A. Schmidt* gefundenen Differenzen im Verhalten des Paraglobulins und des Fibrinogens zum Ozon, und dann die Veränderungen, welche defibrinirtes Blut unter dem Einflusse lebender Gefässe erleidet.

Das Paraglobulin wird vom Ozon eher zerstört, namentlich früher seiner specifischen fibrinoplastischen Wirksamkeit beraubt, als das Fibrinogen. Dies ist eine von *A. Schmidt* festgestellte Thatsache. Denkt man sich nun, dass der O der Blutkörperchen, mit anderen Worten, der des Oxyhämo-

globins, im circulirenden Blute zunächst verwendet wird zur Zerstörung des Paraglobulins, so zehren die Blutkörperchen fortwährend an dem einen Fibringenerator, und der andere kann sich nicht ausscheiden: das Blut bleibt flüssig. Bei dieser Hypothese bleibt indessen die Frage ganz unerledigt, weshalb denn der O im gelassenen Blute das Paraglobulin nicht zerstört, und es steht ihr besonders das Factum entgegen, dass das gelassene Blut um so schneller gerinnt, je O-reicher es ist, je mehr Oxyhämoglobin es enthält. *Schmidt* macht hiergegen auf seine und *Assmuth's* Versuche gestützt geltend, dass das circulirende Blut sich in Betreff der Sauerstoffmodificationen, besonders in Betreff des zerstörend wirkenden Ozon's anders verhalte, als das gelassene: das erstere solle z. B. HO_2 nicht so zersetzen, wie das letztere. Er beruft sich dabei auf das Factum, dass grosse Mengen HO_2 in die Venen eingespritzt werden können, ohne dass im Circulationsapparate gasförmiger Sauerstoff entwickelt werde, wie beim Vermischen mit gelassenem Blute. Allein das Factum erklärt sich vermuthlich sehr einfach daraus, dass der aus dem HO_2 im circulirenden Blute gebildete O nicht auf einmal in grossen Quantitäten frei wird, weil er von der grossen Menge des Blutes im Herzen, vielleicht auch von den Herz- und Gefässwänden sehr schnell absorbirt, oder zu Oxydationen verwendet wird. Diese Erklärung leuchtet um so mehr ein, als *Assmuth* selbst gefunden hat, dass durch die HO_2 Einspritzungen die Körpertemperatur, Puls- und Athemfrequenz und die CO_2-Ausscheidung vermehrt werden.

Die zweite Reihe von Thatsachen betrifft die schon durch ältere Beobachtungen von *Magendie* und von *Brown-Séquard*, und neuerdings von *A. Schmidt* sehr elegant demonstrirte Wiederkehr der Gerinnungsfähigkeit defibrinirten Blutes nach dem Einführen in den lebenden Organismus, oder in ein schlagendes Herz. Man lässt ein ausgeschnittenes Schildkrötenherz sich durch die fortdauernden Pulsationen möglichst von Blut entleeren, reinigt dasselbe mittelst Durchspritzung von Serum ganz von rothem Blute, und füllt es nun mit defibrinirtem Schildkrötenblut. Hierbei beginnt das bei völliger Blutleere meist regungslose Herz sofort wieder zu pulsiren, und die ersten aus einer geöffneten Arterie ausfliessenden Blutstropfen gerinnen dann sofort. Man sieht also erstens, dass im defibrinirten Blute durch die Einwirkung des schlagenden Herzens wieder Fibrinogen entsteht, zweitens aber auch, dass dieses sich nach kurzer Einwirkung mit einer für das Schildkrötenblut ungewöhnlichen Schnelligkeit als Fibrin wieder ausscheidet, sobald das Blut dem Herzen wieder entzogen wird. Lässt man das Blut länger in dem unterbundenen, schlagenden Herzen verweilen, so wird es nach und nach wieder so langsam gerinnend, wie gewöhnliches Schildkrötenblut. Allem Anscheine nach zerstört also das schlagende Herz, oder der contrahirte Muskel das Fibrinogen, das er erzeugt, auch wieder. Das letztere Factum verdient vielleicht besondere Beachtung, denn, wenn wir uns denken, dass

das Fibrinogen im lebenden Körper fortwährend entsteht und wieder vergeht, und dass es zur Ausscheidung desselben als Fibrin immer einer gewissen Zeit der Einwirkung des der Menge nach constanter bleibenden Paraglobulins bedarf, so würde erst mit dem Tode der Gefässwände der Moment eintreten, wo der Fibrinogenstoffwechsel aufhört, und der jeweilige Rest dieses Körpers Zeit findet, sich mit dem anderen Fibringenerator zum Gerinnsel zu vereinigen.

Bei Ueberlegung der schon erwähnten Thatsache, dass sich fremde Körper im circulirenden Blute übrigens auch mit dünnen Fibrinschichten bedecken, leuchtet indessen die Kluft ein, welche beide Hypothesen *A. Schmidt's*, selbst vereint, noch offen lassen.

Die Blutmenge.

Die Menge des in einem Organismus circulirenden Blutes zu kennen, ist für die verschiedensten Zwecke von ausserordentlicher Wichtigkeit. Wenn man ein Thier verbluten lässt, so entspricht die ausgeflossene und gesammelte Blutmenge keineswegs der circulirenden, denn es bleibt ein Theil des Blutes in den Gefässen zurück, und die ausfliessende Blutmenge kann durch Einströmen anderer Flüssigkeiten aus den Geweben in die Gefässvolumina, wesentlich beeinflusst werden. Unter den vorgeschlagenen Methoden zur Bestimmung der Gesammtblutmenge ist die folgende mit den geringsten Fehlern behaftet. Man lässt zunächst aus irgend einer Arterie eine kleine 30—50 Cub. Cent. betragende Menge ausfliessen, die sogleich in einem bedeckten Gefässe geschlagen und gemessen wird. Hierauf lässt man das Thier ganz verbluten, erhält das ausfliessende Blut durch Schlagen flüssig. und mischt mit demselben eine Waschflüssigkeit, welche aus gemessenen Wasserquantitäten erhalten wird, indem man das ganze Thier nach Entfernung des Magen-Darminhaltes und der Gallenblase, sammt den Knochen fein zerhackt und damit bis zur Entfärbung ausgelaugt hat. Wenn man nun die Färbekraft der ersten kleinen Blutportion kennen gelernt hat, so kann man aus der Farbe der Waschflüssigkeit, deren Wassergehalt bekannt ist, erkennen, wie viel Blut dieselbe enthält. Dieses Volumen (oder Gewicht) zur ersten Portion hinzugerechnet, ergiebt die Gesammtmenge des circulirenden Blutes. Der Werth dieser von *Welcker* erfundenen und von *Heidenhain* sehr verbesserten Methode wird beschränkt durch die Ungenauigkeit der Farbenbestimmung, die auch unter Beachtung der Vorsicht, das nur gleichfarbiges mit O völlig gesättigtes Blut und Blutwassermischungen verglichen werden, statt 100 Th. Blut in 100,000 Th. Wasser bis 104 Th. Blut ergeben kann. Ein zweiter sehr wesentlicher und wahrscheinlich weit bedeutenderer Fehler haftet der Methode an, weil sie von der Voraussetzung ausging, dass die

rothe Farbe der Waschflüssigkeit ausschliesslich vom Hämoglobin des Blutes herrühre, während man jetzt weiss, dass auch die zugleich extrahirten Muskeln denselben Farbstoff enthalten.

Die Blutmenge des Menschen beträgt nach älteren durch noch fehlerhaftere Methoden ermittelten Bestimmungen von *Bischoff* 7,7 pCt. vom Körpergewicht, bei Neugeborenen nach *Welcker* nur 5,2 pCt. Kaninchen enthalten nach *Heidenhain* im Mittel 5,5 pCt., Hunde 7,4 pCt. Wenn es erlaubt wäre den Blutgehalt des Menschen zu etwa 7,5 pCt. anzunehmen, so würde ein erwachsener Mensch von 64 Kilogr. Körpergewicht 4800 Gramm Blut beherbergen, also ungefähr 10 Pfund.

Veränderungen des Blutes.

In dem Vorhergehenden gingen wir aus von dem Blute im Allgemeinen unter der vorläufigen Voraussetzung, dass dasselbe annähernd constante Zusammensetzung besitze. Dies ist gerechtfertigt, wenn man erwägt, dass das Blut eines normalen und normal ernährten Organismus in der That eine Flüssigkeit von nahezu constanten Eigenschaften darstellt, dessen Zusammensetzung wirklich auch nur sehr geringen Schwankungen unterliegt. Man wünscht indessen ausserdem zu wissen, wie das Blut sich verändern könne, welche Eigenschaften es einbüsst oder gewinnt auf seinem Laufe durch die einzelnen Organe, wie es sich verhalte unter verschiedenen äusseren Bedingungen des Organismus, je nach der Ernährung, nach der Ausscheidung, und besonders, wie es sich unter Zuständen verhalte, welche von der Norm abweichen. Für diesen Zweck bedarf es der Blutanalyse, besonderer Methoden alle Bestandtheile, auch ihrer Menge nach, bestimmen zu können.

Die Bestimmung des procentischen Gehaltes der einzelnen chemischen Stoffe im Gesammtblute bereitet nur in sofern Schwierigkeiten, als diese selbst entweder schwer völlig zu extrahiren, oder unzersetzt zu isoliren sind. In dieser Beziehung stösst man jedoch beim Blute kaum auf andere Hindernisse als bei der Analyse der meisten thierischen Flüssigkeiten und Gewebe. Da man aber im Blute besonders die Vertheilung der Stoffe auf die Flüssigkeit und die Körperchen zu wissen wünscht, so sind die Bemühungen vor Allem auf die Bestimmung des Gewichtes der unveränderten (feuchten) Blutkörperchen zu richten.

Unter den vielen zu diesem Zwecke ersonnenen Methoden, ist nur eine im Princip richtig. Nachdem *Zimmermann* und *Vierordt* den Vorschlag gemacht hatten, dem Blute eine bekannte Menge irgend eines Stoffes zuzusetzen, der sich nur im Plasma oder Serum löse, ohne in die Blutkörperchen dringen zu können, um dann aus dem Procentgehalte des Serums an dem

zugesetzten Körper, die Verdünnung berechnen zu können, welche dasselbe durch die feuchten Blutkörperchen erlitten, versuchte *Hoppe* den Plan zu realisiren, indem er von einem Stoffe ausging, der im Blute schon existirt, aber darin allein im Plasma, nicht in den Körperchen enthalten ist.

Dieser Stoff ist das Fibrin. Höchst wahrscheinlich giebt es keinen löslichen Körper, der für den Vorschlag von *Zimmermann* und *Vierordt* geeignet wäre, denn es ist kaum denkbar, dass ein im Serum löslicher Stoff nicht in die Körperchen durch Diffusion eindringen sollte. Höchstens wäre der Plan vielleicht zu realisiren, wenn man eine unlösliche Substanz, wie Fett, sehr fein emulgirt und ganz gleichmässig durch das Gesammtblut vertheilt, zumischte und dann die Menge desselben im Serum bestimmte, nachdem zuvor die Gesammtmenge des Zusatzes festgestellt worden. Im Fibrin haben wir indessen eine Substanz, welche sich ausschliesslich aus dem Plasma ausscheidet. Für den Fall, dass es also gelingt von dem zu untersuchenden Blute eine Quantität reinen Plasma's zu erhalten, wird auch die Bestimmung des Gewichtes der feuchten Blutkörperchen möglich sein. Nach *Hoppe* wird zunächst der Fibringehalt des Plasma's bestimmt, dann der einer Portion vom Gesammtblute. Das letztere enthält natürlich eine geringere procentische Menge des Fibrins, und zwar proportional dem Gewichte der feuchten Blutkörperchen. Auf diese Weise wurde die oben mitgetheilte Zusammensetzung des Pferdeblutes von *Hoppe* ermittelt. Die allgemeine Anwendung der Methode ist vor der Hand leider durch den Umstand beschränkt, dass das meiste Blut keine Isolirung des reinen Plasma's gestattet, ein Fehler, der jedoch wahrscheinlich künstlich zu heben ist durch Benutzung der jetzt zahlreicher bekannten, gerinnungshemmenden Mittel (Säuren, Ammoniak etc.).

Unter der Voraussetzung, dass alle Blutkörperchen gleich stark gefärbt sind, können dieselben auch gezählt werden, indem man zunächst die Zählung in einem sehr kleinen und bekannten Volumen unter dem Mikroskope vornimmt, und dann die Färbekraft desselben für eine andere Verdünnungsflüssigkeit bestimmt. So lässt sich eine Farbenscala herstellen, an welcher ein beliebiges anderes Blut, das man mit willkührlichen aber gemessenen Mengen der Verdünnungsflüssigkeit gemischt hat, auf seine Blutkörperchenzahl geprüft werden kann. Nach den Zählungen von *Vierordt* und *Welcker*, den Erfindern dieser Methode, enthält ein Cubikmillimeter Blut etwa 4—5 Millionen rothe Blutkörperchen.

Die Zahl der durch directe Zählung bestimmten farblosen Blutkörperchen beträgt nach *Welcker* in dem gleichen Volumen 8000—13000, so dass auf 350—500 rothe Körperchen im normalen Blute 1 farbloses kommt.

Das Gesammtblut der Frauen ist im Allgemeinen etwas fettreicher und ärmer an löslichen Salzen, als das der Männer.

Als von der Ernährung abhängig kennt man folgende Veränderungen:

Im Hunger nimmt zunächst die Zahl der farblosen Körperchen gegen

die der rothen ab. Beim Menschen kommen früh Morgens 10 bis 12^h nach dem Abendessen, also im nüchternen Zustande, auf 1 weisses Körperchen 716 rothe, $\frac{1}{2}^h$ nach dem Frühstück 347, 2 bis 3^h später 1514, gleich nach dem Mittagessen 1592 — $\frac{1}{2}^h$ später 429, $2\frac{1}{2}$ bis 3^h später 1481 — $\frac{1}{2}^h$ nach dem Abendessen 544, dann 2 bis 3^h später 1227. (*Hirt.*)

Der Wassergehalt des Blutes sinkt in den ersten Hungertagen, bei gleichzeitigem Wassergenuss steigt er dagegen, um sich jedoch später ebenfalls zu vermindern. Bei guter Ernährung und Vermehrung des Wassergenusses ändert sich jedoch der Wassergehalt des Blutes nicht. In den ersten 8 bis 9^h nach der Mahlzeit sinkt der Wassergehalt etwas, und nimmt später wieder zu. Reichlicher Kochsalzgenuss vermindert ihn.

Das Chlornatrium des Blutes nimmt nach dem Genusse dieses Salzes procentisch etwas zu, doch stellt sich der normale Gehalt sehr bald wieder her. Nach Fleischkost ist der Phosphorsäuregehalt grösser als nach Pflanzennahrung. Der Magnesia- und Kalkgehalt verhält sich umgekehrt. Der Gesammtgehalt an Salzen ist bei Fleischnahrung am grössten.

Die Fibrinmengen aus dem Blute nehmen nur nach lange anhaltender Fleischnahrung etwas zu. Durch Hungern tritt keine Aenderung ein.

Der procentische Gehalt des Serums an festen Stoffen nimmt einige Zeit nach der Magenverdauung etwas zu, am meisten nach Genuss von vegetabilischer, namentlich zuckerreicher Nahrung. Fleischgenuss erhöht den Gehalt des Serums an Kalialbuminat. (*Nasse.*)

Die Veränderlichkeit des Fettgehaltes des Serums wurde oben schon erwähnt. 12 Stunden nach reichlicher Fettfütterung ist das suspendirte Fett jedoch schon aus dem Serum verschwunden.

Durch wiederholte Aderlässe nimmt der Wassergehalt des Blutes zu, wahrscheinlich weil verdünntere Flüssigkeit aus den Geweben in die weniger gefüllten Gefässe einströmt. Die Menge des Fibrins sinkt dabei beträchtlich. (*Brücke.*)

Auf den Uebergang heterogener Stoffe ist das Blut in den seltensten Fällen untersucht worden, da man sich meist begnügte von aussen eingeführte Stoffe im Harne wiederzusuchen, um im Falle der Anwesenheit darin auf den Eintritt in das circulirende Blut zu schliessen.

Die Veränderungen, welche das Blut nach Vergiftungen erleidet, sind keine anderen, als die, welche auch am gelassenen Blute durch dieselben hervorgerufen werden. Dies gilt besonders für die CO_2, CO, SH, für Arsenwasserstoff und Antimonwasserstoff, welche letztere das Blut schwarz färben, und wahrscheinlich ähnlich dem SH wirken. Das so oft aufgeführte Ausbleiben der Gerinnung nach verschiedenen Vergiftungen, nach dem Tode durch Blitzschlag und nach verschiedenen Krankheiten, scheint meist auf mangelhafter Beobachtung zu beruhen. Es ist richtig, dass das Blut, nach Erstickung z. B., oft sehr langsam gerinnt. Nicht gerinnendes Blut indessen kann der Verf.

behaupten nie gesehen zu haben. Auch im Menstrualblute scheint sehr oft Gerinnung vorzukommen. Wo dies nicht der Fall, ist entweder das ausfliessende Blut schon von Gerinnseln abgetropft, oder es reagirt der beigemischten Secrete halber so sauer, dass es nicht gerinnen kann. Keineswegs kann aus dem letzteren Umstande indessen geschlossen werden, dass das Menstrualblut an sich nicht gerinnungsfähig sei. Nach Schwefelsäurevergiftung soll das Blut öfter sauer reagiren und dann natürlich nicht gerinnen. Es soll nicht geläugnet werden, dass das Blut in Leichen, deren Verdauungsapparate viel Schwefelsäure enthalten, sauer werden könne. Wenn man indessen Thiere mit Mineralsäuren vergiftet, und das Blut sogleich nach dem Tode untersucht, so findet man es nie sauer.

Das Blut in Krankheiten. In sog. anämischen Zuständen soll das Blut wasserreicher sein. Dennoch findet man die Blutkörperchen solchen Blutes von normaler Form, obwohl, wie bekannt, die geringste Vermehrung im Wassergehalte des Serums genügt, Quellungen an ihnen hervorzubringen. Gleiche Veränderung des Blutes wird für die meisten Krankheiten behauptet (Gelenkrheumatismus, Erisypelas, Puerperalfieber und Cholera ausgenommen). Die Vermehrung des Wassergehaltes in der Urämie oder bei irgend welchen Störungen der Wasserabscheidung durch die Nieren fällt am meisten in die Augen. Man beobachtet dasselbe dünne, wässrige Blut auch bei Thieren, deren Ureteren unterbunden sind, oder nach Nephrotomie.

Die Angaben über Vermehrung des aus dem Blute sich abscheidenden Fibrins nach vielen Krankheiten (Gelenkrheumatismus, Pneumonie etc.) sind nur mit Vorsicht aufzunehmen, da die Bestimmungen in demselben Grade ungenauer sind, je mehr Gewicht von Seiten der Pathologen darauf gelegt wurde. Wo sich wirklich mehr Fibrin ausscheidet, ist auf grösseren Procentgehalt des Plasma's an Fibrinogen zu schliessen, weil jedes Blut überschüssiges Paraglobulin enthält. Der Schluss, dass das Blut fibrinreicher gewesen sei, basirt häufig nur auf der Beobachtung einer Speckhaut oder auf einer irgendwie auffällig schnellen Gerinnung.

Das Verhältniss der farblosen Zellen zu den rothen wird in manchen Krankheiten ganz erstaunlich geändert. In der Pneumonie und vielen, als pyämisch bezeichneten Zuständen sind die farblosen Zellen oft erheblich vermehrt, ganz besonders aber, und bisweilen so sehr, dass fast $^1/_4$ aller morphotischen Elemente des Blutes von ihnen gebildet werden, in der Leukämie (*Virchow*). Hier ist das Blut oft in der Farbe ganz verändert, so dass der Blutkuchen in allen Schichten weiss gesprenkelt oder marmorirt erscheint. Die massenhafte Entwicklung der farblosen Zellen während der Leukämie steht offenbar in einem Zusammenhange zu den Veränderungen einzelner immer gleichzeitig veränderter und ungewöhnlich vergrösserter Organe, nämlich entweder der Milz oder der Lymphdrüsen. Man hat mit Recht bemerkt, dass das leukämische Blut Aehnlichkeit mit dem Milzvenen-

blute habe, welches ebenfalls sehr reich an farblosen Zellen ist. Indessen steigt der Gehalt daran dort unter normalen Verhältnissen nie der Art, wie im Gesammtblute Leukämischer. Die farblosen Zellen des leukämischen Blutes sind oft bedeutend grösser und kernreicher, als die des normalen.

Neben anderen noch nicht näher definirten Stoffen fand *Scherer* im leukämischen Blute auffällig viel Harnsäure, Hypoxanthin und Glutin — das letztere zugleich auch im ausgepressten Safte der Milz. Das Glutin im leukämischen Blute bildet einen merkwürdigen Beleg für die Aehnlichkeit der farblosen Blutzellen mit denen des collagenen Bindegewebes und denen des Eiters, aus welchem Letzteren es *Bödecker* ebenfalls schon gelungen ist, Glutin darzustellen. Da die Bildung collagenen, glutingebenden Gewebes eine Function der Bindegewebszellen ist, und diese andererseits durch offene Saftcanälchen mit dem Lymphapparate in Verbindung stehen, so scheint die Darstellung des Glutins aus pathologischem Blute die weiteste Aussicht hinsichtlich der Function dieser Zellen zu eröffnen. *Scherer's* Versuche zeigen eigentlich nicht, dass das Blut Glutin fertig enthalten habe, sondern beweisen wahrscheinlich nur das Vorkommen von Collagen, da er das Blut auskochte. Indess verändert dieser Umstand die Wichtigkeit der Sache nicht.

In der Cholera tritt die auffälligste Veränderung des Wassergehaltes des Blutes ein. Nach den Untersuchungen *C. Schmidt's* erscheint dieselbe als eine nothwendige Folge des colossalen Transsudationsprocesses in den Darm, so dass man ähnliche Blutveränderungen mit Sicherheit voraussagen kann, wenn in anderen Krankheiten (Dysenterie, heftiger Diarrhöe) oder nach Laxantien die gleichen Transsudationen auftreten. In der That wird nach allen diesen Vorgängen das Blut wasserärmer und wie bekannt, in der Cholera bis zu einem so hohen Grade, dass es theerähnliche Beschaffenheit annimmt. Gleichzeitig ändert sich aber auch die Zusammensetzung der Blutkörperchen und des Plasma's. Das Serum wird reicher an Eiweiss, an Salzen, und nimmt besonders, was sonst nie geschieht, aus den Körperchen Kalisalze und Phosphate auf, deren Menge in den Körperchen entsprechend abnimmt. Auch die Menge des Harnstoffs nimmt im Gesammtblute bei der Cholera zu, trotz der zuweilen massenhaften Ausscheidung durch den Schweiss. Im Wesentlichen beruht dieses Phänomen wohl auf der oft gänzlich unterdrückten Ausscheidung des Harnstoffs durch den Harn.

Bei Arthritis steigt in der Regel der Harnsäuregehalt des Blutes. Genauere quantitative Bestimmungen hierüber fehlen. Jedoch beobachtet man zuweilen, dass das Blut der Arthritiker in Uhrgläsern direct mit etwas Salzsäure versetzt, nach einiger Zeit auf einem hineingelegten Faden Harnsäurekrystalle absetzt, was bei normalem Blute nie geschieht. (*Garrod.*)

Viel ist gestritten worden über die Blutveränderungen bei Nierenkrankheiten (sog. Morbus Brightii) besonders in Betreff der Urämie, in Fällen,

wo die Harnstoffausscheidung durch die Nieren beträchtlich herabgesetzt ist. Da dieser Zustand bei Thieren künstlich erzeugt werden kann, indem man die Nieren exstirpirt oder die Ureteren unterbindet, so ist es möglich geworden, die Beschaffenheit des Blutes experimentell festzustellen. Der schliessliche Erfolg des Experimentes ist der Tod der Thiere unter Erscheinungen, welche denen der Urämie beim Menschen durchaus entsprechen (Muskelzittern, Krämpfe, Erbrechen, endlich Coma). Die Meinung, dass die genannten Erscheinungen herrührten von der Anwesenheit kohlensauren Ammoniaks im Blute, gebildet aus dem darin sich ansammelnden Harnstoffe, ist durch die Versuche von *Strauch* und dem Verf. widerlegt. Das Blut urämischer Thiere enthält, selbst im Augenblicke des Todes entnommen, nicht einmal so viel NH_3 oder kohlensaures Ammoniak, dass es bei 50°C durchgeleiteten Wasserstoff befähigte, in dem *Nessler*'schen Ammoniakreagens (alkalische Lösung von Quecksilberiodid in Iodkalium) einen Niederschlag oder Färbung von Iodquecksilberammonium zu erzeugen. Durch besondere Versuche wurde vorher festgestellt, dass diese Methode 1 Milliontel kohlensauren Ammoniaks im Blute, falls es vorhanden oder zugesetzt ist, genau anzeigt.

Im Blute urämischer Thiere wurde von *Prévost* und *Dumas* (nach Nephrotomie), neuerdings auch von *Meissner* eine beträchtliche Vermehrung des Harnstoffgehaltes gefunden. Von *Oppler*, *Perls* und *Zalesky* wird indess das Factum bestritten, und von dem Letzteren besonders hervorgehoben, dass dagegen die Anhäufung des Bluthamstoffs erheblich sei nach Unterbindung der Ureteren. *Meissner* glaubt neuerdings die Ursache dieser abweichenden Angaben gefunden zu haben in dem Umstande, dass Hunde nach Nephrotomie öfter erbrechen, als nach der Ureterenunterbindung. Da nach *Bernard* und *Barreswil*, sowie nach *Hammond's* Versuchen in das Erbrochene (Magensaft) Harnstoff übergeht, so würde durch die Nephrotomie wohl eine Anhäufung des Harnstoffs im Blute entstehen, aber auch durch die Ausscheidung in den Magen wieder verschwinden können. Nach *Meissner* ist die Harnstoffanhäufung im Blute von Kaninchen, die nie erbrechen, nach Nephrotomie sowohl, wie nach Ureterenunterbindung stets deutlich. Im Blute urämischer Hunde und Kaninchen fand *Meissner* auch eine auffallende Anhäufung von Bernsteinsäure, die übrigens nach den Versuchen desselben Autors meist ein normales Ausscheidungsproduct der Nieren ist.

Nur bei Ikterus werden im Blute geringe Mengen gallensaurer Salze und Gallenfarbstoffe, besonders Bilirubin gefunden. Das Serum ist häufig sehr deutlich durch den Gallenfarbstoff gefärbt; doch ist der Nachweis oft nicht leicht, weil das Fibrin schon einen Theil des Pigments auf sich niederschlägt, und weil die Eiweisskörper, welche beim Sieden des angesäuerten Serums coaguliren, nicht selten den ganzen Rest von Pigment aufnehmen. Nur wenn das Filtrat des mit Essigsäure versetzten und gekochten Serums gefärbt ist, kann man hoffen, das Bilirubin in Krystallen zu gewinnen,

während man sich andernfalls mit dem Nachweise irgend eines der Gallenfarbstoffe begnügen muss, die allerdings durch die *Gmelin*'sche Reaction auch in der eiweisshaltigen Flüssigkeit leicht zu erkennen sind. Nach Einspritzungen von gallensauren Salzen in die Venen von Hunden, findet man das sorgfältig gesammelte Blutserum oft schön roth gefärbt vom Hämoglobin aufgelöster Blutkörperchen. Im ikterischen Blute vom Menschen wurde dies noch nicht beobachtet, entweder wohl, weil die ins Blut gelangte Galle meist nur so viele Blutkörperchen löst, dass das ins Plasma gelangte Hämoglobin im Kreislaufe ganz zersetzt (in Bilirubin verwandelt) werden kann, oder weil man das Blut in frischen Fällen von Ikterus, nach grösserer Gallenresorption aus der Leber, noch nicht zur Untersuchung erhalten hat.

Im Diabetes ist das Blut oft stark zuckerhaltig gefunden worden. Genauere, quantitative Bestimmungen fehlen noch. *Pettenkofer* und *Voit* stellen die Hypothese auf, dass die Körperchen dieses Blutes weniger oxydirend wirken, als normale, weil ein Diabetiker trotz der viel reichlicheren Menge Nahrung, die er genoss, nicht mehr O in 24 Stunden verbrauchte und nicht mehr CO_2 in derselben Zeit ausschied, als ein gesunder, weniger essender Mensch. Der Grund der Zuckerausscheidung durch den Harn im Diabetes, würde also nach dieser Meinung, nicht nur in einer vermehrten Zuckerproduction zu liegen brauchen, sondern könnte auch in der Unfähigkeit der Blutkörperchen (geringerem Hämoglobingehalt?) liegen, die normalen Zuckermengen des kreisenden Blutes durch Oxydation zu zerstören.

Absonderungen aus dem Blute.

Reine Absonderungen aus dem Blut ohne Mitbetheiligung differenter Membranen giebt es im Thierkörper wahrscheinlich nicht, sie würden nur künstlich mit Hülfe chemisch indifferenter Membranen herzustellen sein. Man kann aber Absonderungen aus dem Blute von den eigentlichen Se- und Excreten trennen, indem man ausgeht von der mehr oder minder überwiegenden Betheiligung der Membranen, die in den Fällen am grössten ausfällt, wo die Letzteren der Complication ihres Baues und der chemischen Zusammensetzung wegen, als Drüsen bezeichnet werden.

Die Lymphe

stellt unter den Absonderungen diejenige dar, welche den Secreten am nächsten steht, insofern ihr Ursprung zurückzuführen ist auf Gewebsstücken, welche zellige Elemente enthalten, und auf eine grosse Anzahl von Gebilden, welche die Anatomie als Drüsen bezeichnet.

Nach *Brücke's* und *Ludwig's* Entdeckungen giebt es aber eine so grosse Anzahl von Lymphräumen, welche Blutgefässe umschliessen, dass zweifellos ein Theil der Lymphe als Transsudat aus dem Blute aufgefasst werden muss. Die Lymphe wird also jeder Zeit eine Mischung von Bluttranssudat und Gewebsderivaten darstellen. Nur in einem Theile des Lymphgefässsystems, nämlich in dem des Darmes, lässt sich noch eine dritte Zumischung erkennen, welche aus directen Verdauungsproducten besteht. Der Inhalt dieser Lymphgefässe, den man vor allen andern auszeichnet, ganz so wie man das arterielle Blut dem verschiedenartigen Venenblute der einzelnen Organe gegenüber stellt, ist der Chylus.

Der Chylus.

Die Gewebe des Verdauungsschlauches sind, wie fast alle thierischen Gewebe mit einem Netze von Lymphgefässen versehen, deren Inhalt einen Theil der Producte jener aufnimmt. Soweit die Schleimhaut des Darmes mit Zotten bekleidet ist, steigen die Lymphgefässe bis dicht unter das Epithel empor, und da dieselben hier im directen Zusammenhange mit den Epithelzellen oder wenigstens mit einigen bis in das Lumen des Darmes reichenden offenen Apparaten (*Letzerich*) stehen, so bilden die Wurzeln der Lymphgefässe des Mesenteriums ein eigenes System unter den Lymphapparaten. Dem entsprechend verhält sich auch die Lymphe dieses Gefässbezirkes, der sich vom Darme bis zur Ausmündung des Ductus thoracicus in die Venen erstreckt, anders, als die übrige sog. Körperlymphe. Sie enthält die Letztere suspendirtes Fett, während die Darmlymphe, oder der Chylus stets Fett enthält, wenn die Wurzeln der Chylusgefässe Fett im Darme antreffen.

Es würde voreilig sein, nur fetthaltige Flüssigkeit in den Lymphgefässen des Mesenteriums Chylus zu nennen, denn auch die sog. Darmlymphe, welche als durchsichtige Flüssigkeit die Gefässe erfüllt, wenn kein Fett in der Nahrung gereicht wurde, weicht von der Körperlymphe ab, und nur im völligen Hungerzustande kann von allgemein gleicher Zusammensetzung der Lymphe aller Körperregionen die Rede sein.

Im Innern der Zotten kann der Chylus nur mikroskopisch untersucht werden. Nach geschehener Fettresorption erkennt man im centralen Raume der Zotte eine opake von äusserst feinen Körnchen dicht erfüllte Masse, in welcher keine andern morphotischen Bestandtheile zu sehen sind. Die feinkörnige Fettmasse ist indessen das einzige Merkmal, durch welches der Zottenchylus sichtbar wird, denn selbst die Beobachtung der Zotten am aufgeschlitzten Darme lebender und narkotisirter Thiere lässt keinen Chylusraum deutlich unterscheiden, falls fettfreie Nahrung das Material zur Füllung bildete. An eine Gewinnung reinen Zottenchylus ist vor der Hand nicht zu denken.

Mittelst capillar ausgezogener Glasröhrchen gelingt es indessen aus den gerade noch für das unbewaffnete Auge erkennbaren Chylusgefässen von der Peritonealfläche des Darmes Chylus aufzufangen. Dieser Chylus steigt durch die Capillarität in den Glasröhrchen auf, und kann trotz der geringen Menge, in welcher er gewonnen wird, zur Feststellung einiger wichtiger Eigenschaften dienen. Derselbe enthält stets eine sehr geringe Menge zelliger Elemente, sog. cytoïde Körperchen (farblose oder weisse Blutkörperchen), zuweilen einige rothe Blutkörperchen und nach Fettfütterung äusserst fein vertheiltes, staubförmiges Fett. Als reiner Zottenchylus ist derselbe jedoch nicht zu betrachten, da er bereits durch Stoffaustausch mit den sämmtlichen Geweben des Darmes verändert sein kann, und da er ferner schon durch Lymphdrüsen hindurchgegangen ist. Seit *Brücke* gezeigt hat, dass die *Peyer*'schen Follikel Lymphdrüsen sind, muss man annehmen, dass der Zottenchylus erst wirkliche Lymphdrüsen passirt, bevor er in die Gefässe der Peritonealfläche tritt, und es wird demnach zweifelhaft, ob die farblosen Zellen, die man dort im Chylus antrifft, aus den Zotten oder aus den Drüsen stammen. Das Nichtsehen dieser Elemente im Zottenchylusraume beweist nicht, dass sie nicht vorhanden sind, da die Beobachtung bei der unzureichenden Durchsichtigkeit der Zotten keine entscheidende sein kann.

Das Vorkommen rother Blutkörperchen im Chylus kann nicht aus einer Verunreinigung beim Auffangen desselben erklärt werden. Legt man das Mesenterium eines chloroformirten, jungen Kaninchens unter das Mikroskop, so kann man auch die feinsten Chylusgefässe, sehr nahe an ihrem Austritte aus dem Darme, sammt dem Inhalte sehen. Unzweideutig erscheinen darin neben den farblosen Zellen und den Fettkörnchen von Zeit zu Zeit rothe Blutkörperchen, die stossweise mit der ganzen Flüssigkeit fortschreiten, und namentlich an den Klappen häufig hängen bleiben.

Der auf die angegebene Weise gesammelte Chylus wird nach einiger Zeit (nach 5 Minuten — 2 und 4 Stunden) fest, so dass er beim Zerbrechen der Glasröhrchen als ein feiner weisser Faden hervorgezogen werden kann. Aus vielen Röhrchen durch Ausblasen zu einigen Tropfen im Uhrgläschen gesammelt und vor Verdunstung geschützt, bildet dieser Chylus einen festen

Kuchen, der sich nur sehr langsam zusammenzieht, und ein opalescirendes Serum ausscheidet. Diese wenigen an dem vor den grossen Lymphdrüsen des Mesenteriums ausfliessenden Chylus, anstellbaren Versuche zeigen mit hinreichender Deutlichkeit, dass derselbe bereits die wesentlichen morphologischen Bestandtheile des Inhaltes aus dem Ductus thoracicus sowie die Gerinnbarkeit jenes besitzt.

Chylus aus dem Ductus thoracicus. Derselbe wurde bisher nach zwei Methoden gewonnen. 1) Thiere werden zur Zeit der Verdauung mittelst Strangulation getödtet, der Brustkorb geöffnet, der Ductus thoracicus hoch oben unterbunden, ein zweiter Faden herumgeführt zum Befestigen einer Canüle, ein dritter etwas tiefer, um während des Einlegens derselben durch sanften Zug das Abfliessen des Inhaltes zu verhindern und endlich der Chylus mittelst einer Spritze aufgesogen. Hierbei ist es zweckmässig, durch Drücken und Kneten an den Därmen und dem Mesenterium den Chylus möglichst in den Ductus hinaufzutreiben. — 2) gewinnt man Chylus nach der Methode von *Collin* von lebenden Thieren. Der Versuch ist nur ausführbar bei den grossen Wiederkäuern, oder bei Hunden von ungewöhnlicher Grösse. Man verfolgt die Vena jugularis externa sinistra so weit nach abwärts, bis man auf die Einmündungsstelle des Ductus thoracicus stösst, in welche eine Canüle eingebunden wird. Aus derselben fliesst der Chylus stossweise, häufig im dicken Strahle anscheinend unter beträchtlichem Drucke hervor, und es gelingt während der ganzen Verdauungszeit bei Fettnahrung enorme Mengen eines milchweissen Chylus zu erhalten. Bei beiden Methoden lässt sich natürlich die Zumischung von Körperlymphe nicht einmal annäherungsweise bestimmen, und offenbar erfordert das *Collin*'sche Verfahren besondere Vorsicht, weil dasselbe, wenn erst ein der Capacität der Chylusgefässe entsprechendes Volum ausgeflossen ist, gewiss überwiegende Mengen Lymphe liefert. Nur nach Fettnahrung lässt sich am Abnehmen der milchigen Färbung die Verminderung der Darmlymphe erkennen. Bei einem Hunde, der 6 Stunden vor Anlegung der Chylusfistel viel Fleisch und Fett gefressen hatte, lief in der ersten Stunde milchweisser Chylus ab, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden eine nur schwach opalescirende Flüssigkeit.

Morphotische Bestandtheile. Wenn eine Flüssigkeit mehr oder weniger zahlreiche feste Theilchen in Suspension enthält, so ist auch die Kenntniss der chemischen Zusammensetzung unmöglich ohne vorherige Scheidung der gelösten und der blos suspendirten Stoffe. Insbesondere gilt dies von Flüssigkeiten, wie dem Chylus, der eine sehr beträchtliche Menge fester Gebilde führt.

Die farblosen Zellen des Chylus bestehen aus einem weichen Protoplasma ohne Membran und einem oder mehreren Kernen. Im Chylusserum untersucht, sind die Kerne, als sphärische, blasse Körperchen ohne Nucleolus erkennbar. Zusatz von Reagentien, auch von reinem Wasser macht die

Kerne quellen, und erzeugt, wo mehrere vorhanden sind, zuletzt Abplattungen an den Berührungsstellen. Dabei nehmen die Kerne eine deutlich bläschenförmige Beschaffenheit an. Unter längerer Einwirkung des Wassers, besonders aber verdünnter Säuren, bilden sich in den Bläschen kleine Körnchen, während, wahrscheinlich durch diese (Mucin?) Niederschläge bedingt auch Einschnürungen an den Kernen entstehen. Das Protoplasma der Zellen steht zum Volumen der Kerne in einem sehr wechselnden Verhältnisse; bisweilen bildet es nur einen ganz schmalen Saum um dieselben, öfter dagegen übertrifft es das Kernvolum bedeutend. An allen Zellen scheint es contractil zu sein, sog. selbständiger Formveränderungen fähig, nämlich solcher, welche nicht als Quellungen oder Schrumpfungen zu deuten sind. Das einzige, was demnach die farblosen Zellen des Chylus vor denen des Blutes auszeichnet, ist das Vorkommen der Zellen mit dem genannten geringen Protoplasmagehalte.

Die Menge der farblosen Zellen des Chylus scheint sehr zu wechseln. Im Ductus thoracicus ist sie immer weit geringer, als in dem Chylus, der durch Capillarröhren aus den Gefässen zwischen den grossen Drüsen des Mesenteriums und der Cysterna Chyli aufgefangen wird. Demnach würden also diese Elemente vorzugsweise den eigentlichen Lymphdrüsen entstammen, und die Abnahme der relativen Menge im Ductus thoracicus erklärlich werden durch die Beimischung von Lymphe aus den übrigen unterhalb des Zwerchfells liegenden Körperabschnitten, die weniger mit Lymphdrüsen ausgestattet sind als der Darm und das Mesenterium.

Rothe Blutkörperchen sind ein nie fehlender Bestandtheil des Chylus, was um so mehr hervorzuheben ist, als er in chylusfreier, reiner Lymphe sehr häufig ganz vermisst wird. Die rothen Körperchen des Chylus unterscheiden sich in Nichts von denen des Blutes. Aus dem reichlicheren Vorkommen derselben im Ductus thoracicus hat man auf eine Betheiligung der Milzlymphe geschlossen, ohne jedoch zu beachten, dass die Milz wahrscheinlich nur in der Kapsel Lymphgefässe führt. Wenn demnach die Milz schwerlich der Blutkörperchenlieferung beschuldigt werden kann, so bleiben also nur der Darm selbst oder die sonstigen Baucheingeweide (Leber, Nieren etc.) als Stätten der Blutkörperchenabgabe übrig. Frischer Chylus verräth häufig, besonders wenn er von Fett undurchsichtig, weiss und milchartig ist, den Gehalt an rothen Körperchen nicht durch die Farbe, so dass nur das Mikroskop ihre Gegenwart in einem frisch entnommenen noch ungeronnenen Tropfen anzeigt. Nichtsdestoweniger bedeckt sich solcher Chylus öfter nach der Gerinnung mit einer sehr deutlich rothen Schicht, in welcher man mit dem Mikroskope die Blutkörperchen auffallend zahlreich beisammen findet. Die Erscheinung hat Anlass zu dem Gedanken gegeben, dass sich die rothen Körperchen im Chylus erst ausserhalb des Organismus bilden, und man meinte dem die Oberfläche zunächst berührenden atmosphärischen Sauerstoffe eine Betheiligung dabei zuschreiben zu müssen. Bei genauer Unter-

suchung findet man indess, dass die unteren Flächen des Gerinnsels, wenn sie sich von der Wand des Behälters losgelöst haben, ebenfalls sehr reichlich mit Blutkörperchen überzogen sind, ohne die auffallend rothe Farbe im Grossen zu zeigen. Nach dem Umdrehen des Chyluskuchens tritt jedoch auch hier die Farbe bald hervor. Offenbar handelt es sich also nur um eine Ansammlung der Blutkörperchen an den Oberflächen des Gerinnsels, die für das unbewaffnete Auge erst auffällig wird, wenn dieselben unter dem Einflusse des Sauerstoffs hellroth geworden sind. Das Chylusgerinnsel pflegt so locker zu sein, dass es im Zusammenziehen die rothen Blutkörperchen aus seinen Maschen auspresst, während es nur die weichen und klebrigen farblosen Zellen zurückhält.

Das milchweisse Aussehen des Chylus rührt ausschliesslich von Fettkörnchen her. Die Flüssigkeit besitzt sie deshalb nur dann, wenn entweder Fett direct, oder fetthaltige Nahrung genossen wurde. Nach fettfreier Nahrung, so wie im nüchternen Zustande ist der Chylus durchsichtig, wie Lymphe, nur durch die übrigen morphotischen Bestandtheile etwas getrübt. Das freie Fett des Chylus bildet zum Theil grössere Kügelchen, wie in der Milch; der überwiegende Theil ist indessen staubförmig fein vertheilt. Es scheint jedoch, dass ein Theil der unmessbar kleinen Körnchen beim Aufbewahren des Chylus zu grösseren Tröpfchen und Kügelchen zusammentreten könne. Durch Behandlung mit Essigsäure, auch durch Eintrocknen und Wiederlösen in Wasser erreicht man dies sogleich. Beim Eintrocknen so wie beim Stehen in der Kälte geht häufig etwas Fett in den krystallinischen Zustand über.

Gerinnung des Chylus. Jeder Chylus gerinnt, und zwar in der Regel um so eher, je kürzere Zeit er in den Gefässen zurückgehalten wurde. Chylus aus Cadavern, z. B. vom Pferde, den man aus dem Ductus thoracicus in grossen Mengen gewinnen kann, pflegt dagegen äusserst langsam zu gerinnen, oft erst nach Tagen, und dann auch so unvollkommen, dass nach dem Herausnehmen des Kuchens später ein neuer entsteht und so fort. *A. Schmidt* fand, dass die langsame Gerinnung zugleich abhängt von der Menge der rothen Blutkörperchen, denn man kann mit Sicherheit sagen, dass ein deutlich roth gefärbter Chylus nach dem Auslassen immer rasch gerinnt, während blasser Chylus sofort gerinnt beim Zusatze rothen Blutes. Da das Letztere jedoch auch geschicht durch fibrinoplastisches Serum, so erhellt, dass die langsame Chylusgerinnung nicht auf dem Mangel an Fibrinogen, sondern an Paraglobulin beruht. Nur Das bleibt vor der Hand unaufgeklärt, dass der Chylus diesen Körper, den er vom lebenden Thiere frisch entnommen offenbar in zureichender Menge enthält, um verhältnissmässig rasch zu gerinnen, beim Verweilen in der Leiche einbüsst. Der Chylus theilt diese Eigenschaft indess mit allen gerinnbaren Transsudaten, wie mit der Pericardial- und Peritonealflüssigkeit, die aus dem frisch geschlachteten

Thiere entnommen, ebenfalls sehr rasch gerinnen, nach einigem Verweilen in der Leiche aber erst in mehreren Tagen ein Minimum ihres Fibrinogens als Fibrin ausscheiden. Diese Eigenschaft ist von Wichtigkeit für die Erklärung des langen Flüssigbleibens gerinnbarer Flüssigkeiten, auch des Blutes, in der Leiche. Denn sie zeigt, dass die den fibrinoplastischen Körper erreichenden Zerstörungsprocesse noch in der Leiche fortschreiten.

Das Chylusgerinnsel besteht, wie das des Blutes, aus Fibrin, und nur seiner geringen Menge wegen ist es lockerer als jenes und darum auch leichter löslich in Salzen, verdünnten Säuren bei 60° C. etc. Aus fetthaltigem Chylus scheidet es sich mit weisser Farbe aus, wie der Käse aus der Milch, ohne jedoch alle Fettkörnchen aufzunehmen. Die farblosen Zellen bleiben sämmtlich im Gerinnsel. Im Serum des Chylus, das für sich nicht wieder gerinnt, wenn der Kuchen vorsichtig herausgenommen wurde, erzeugt Blutserum constant eine zweite Gerinnung, ein Beweis, dass der Chylus Fibrinogen stets im Ueberschusse enthält.

Das Chylusserum, von etwas Fett getrübt, und ganz milchweiss, wenn das Fibrin durch Schlagen entfernt wurde, klärt sich durch Schütteln mit Aether kaum. Man muss entweder etwas Natron oder Essigsäure zusetzen, um das Fett für den Aether zugänglich zu machen. Da der Chylus eine eiweisshaltige Flüssigkeit ist, so überzieht sich fein vertheiltes Fett darin mit ausgeschiedenen Eiweissmembranen (Haptogenmembranen), nach deren Lösung erst die Aufnahme mit Aether geschehen kann. Die Eigenschaften des durch das Fett auf demselben in Membranform ausgeschiedenen Eiweisses sind nur soweit bekannt, als man seine Löslichkeit in Alkalien und in Essigsäure kennt. Daraus auf Kalialbuminat (Caseïn) zu schliessen ist unberechtigt, weil andere Lösungsmittel für diesen Fall noch nicht hinreichend erprobt sind.

Das Chylusserum enthält immer durch starkes Verdünnen und Kohlensäure abscheidbares Globulin, das zum Theil die Modification des Fibrinogens darstellt. Nach der Ausscheidung desselben erzeugt Essigsäure in der verdünnten Flüssigkeit bis zur schwach sauren Reaction zugesetzt, noch eine Fällung. Das Serum enthält also Kalialbuminat. Ist dieses entfernt, so wird der Rest der Eiweissstoffe durch Kochen coagulirt.

Das Chylusserumeiweiss scheint mit dem des Blutes identisch zu sein. Um es aus dem Chylusserum direct durch Kochen auszuscheiden, ist natürlich ein verhältnissmässig grosser Säurezusatz erforderlich, da das Serum stark alkalisch reagirt, ein Umstand, der früher zur Aufstellung eines sog. »unvollkommenen Eiweisses« im Chylus verwerthet wurde. Vollständig in der Hitze auscoagulirter Chylus hinterlässt beim Abdampfen in niederer Temperatur eine noch eiweisshaltige Masse, die ihren Reactionen nach mit den Peptonen übereinstimmt.

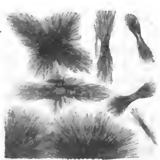
Es wäre von grossem Interesse, die Menge dieser Peptone im Verdauungschylus und in der Darmlymphe nüchterner Thiere zu vergleichen.

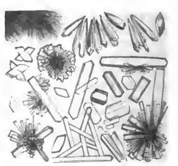
Da das Serumeiweiss, das wir in so grosser Menge im Blute, im Chylus, der Lymphe und in allen Organen finden, sicher nicht als solches zu den vom Darme her resorbirten Stoffen zählt, und da andererseits die Peptonmengen im Blute, wie im Chylus, nur gering sind, so muss der Organismus nothwendig Einrichtungen besitzen, welche aus den Darm- und Magenpeptonen das coagulirbare Eiweiss regeneriren.

Chylusextract. Nach Entfernung der Eiweisssubstanzen bleibt ein Rest des Chylus, der unter Umständen aus Fett, und aus einer Menge anderer, zum Theil krystallisirbarer Stoffe besteht.

Das Chylusfett entspricht ganz dem mit der Nahrung gereichten; nach dem Genusse von Schmalz oder Butter hinterbleibt es aus dem Aetherextracte als eine leicht schmelzbare Masse, nach Aufnahme von Olivenöl, als flüssige Masse, die erst bei niederer Temperatur, wie das Oel selbst, erstarrt. Fütterung mit Talg (Tripalmitin und Tristearin) liefert das leicht erstarrende Chylusfett. Man findet deshalb nach dieser Nahrung im Chylus stets krystallisirtesFett, sog. Margarinkrystalle. Wenn hieraus hervorgeht, dass dasselbe Fett, welches genossen wurde, abgesehen von der feinen Emulgirung, unverändert im Chylus wieder erscheint, so darf dies doch nicht zu der Annahme benutzt werden, dass alles Fett in dieser Gestalt in den Chylus übertrete, denn ein Theil erscheint immer nur als Fettsäure an Alkalien gebunden. Der Chylus hinterlässt nach der Erschöpfung mit Aether immer noch einen seifenhaltigen Rückstand, der nach der Zersetzung mit Säuren, wiederum je nach der Nahrung, krystallisirte Stearinsäure und Palmitinsäure oder Tropfen von Oelsäure liefert. So stammen denn auch die Seifen des Chylus nachweislich aus den nämlichen Fetten, welche im Darme zur Resorption gelangten.

Lehmann fand im Chylus (von Pferden, 2 Stunden nach Fütterung mit Stärke oder mit Hafer) milchsaure Alkalien. Man gewinnt die Milchsäure aus dem von Eiweiss befreiten Chylusextracte durch Neutralisiren, Schütteln mit Aether, um das Fett zu entfernen, Eindampfen, Ansäuern und


Milchsaurer Kalk.


Milchsaures Zinkoxyd.

Extraction mit Aether, der die freie Milchsäure aufnimmt. Nach dem Verdunsten hinterbleibt ein syrupöser, stark saurer Rückstand, welcher mit Kalk- oder Zinkcarbonat erwärmt, aufbraust, und nach dem Filtriren und Verdunsten die krystallisirten Lactate hinterlässt.

Es würde von Interesse sein, festzustellen, ob die Milchsäure des Chylus direct dem Darme entstammt: ob sie nach Stärke- oder Zuckerfütterung gewöhnliche Milchsäure, nach Fleischfütterung Paramilchsäure ist.

Unter den übrigen sog. Extractivstoffen des Chylus sind nur zwei genauer bekannt, der Harnstoff und der Zucker. Der Zucker ist, seinen Reactionen nach Traubenzucker und stammt wohl aus dem Zucker des Darmcanals. Seine Menge ist nur sehr gering. Bei zuckerarmer oder zuckerfreier Nahrung ist im Chylus von Hunden gar kein Zucker nachweisbar. Ebenso vermisste ihn *Lehmann* im Pferdechylus nach Fütterung mit Kleie, während er nach Stärkefütterung vorhanden war. *Tiedemann* und *Gmelin* fanden den Hundechylus zuckerhaltig nach neuntägiger Fütterung mit Stärke. Nach *Lefort's* und *Poiseuille's* Bestimmungen enthält der Hundechylus zur Verdauungszeit (bei gemischter Nahrung) 1,09 pCt. Zucker. Bei Pflanzenfressern kann die Zuckermenge dann mehr als 2 pCt. betragen. Zur Untersuchung wurde nicht Fistelchylus, sondern der Inhalt des Ductus thoracicus nach dem Tode der Thiere genommen.

Harnstoff wurde von *Wurtz* im Chylus des Ductus thoracicus entdeckt, und in reinen, grossen, farblosen Krystallen dargestellt. Nachdem man sich früher vorgestellt hatte, dass dieses Endproduct des Stoffwechsels stickstoffhaltiger Nahrung recht eigentlich erst in den Geweben entstehen könne, nämlich da wo die aus dem Darme resorbirten Stoffe erst am segensreichen Ziele angelangt sein müssten, hat die *Wurtz*'sche Entdeckung, welche die Entstehung des Harnstoffs fast in den Darm, wenn auch vielleicht nur in dessen Gewebe verlegt, allgemein überrascht. Indessen zeigen die von *Wurtz* später vorgenommenen quantitativen Bestimmungen, dass der Harnstoffgehalt des Chylus öfter hinter dem der Lymphe zurücksteht, und endlich muss beachtet werden, dass diesem Chemiker ungeheure Flüssigkeitsquantitäten aus der Thierarzneischule zu Alfort mit der Bezeichnung Chylus übergeben wurden, die sicher zum grössten Theile Lymphe waren. Im Chylus einer mit trockener Luzerne gefütterten Kuh fand *Wurtz* 0,192 % Harnstoff, im Blute und in der Lymphe eben so viel. Bei einem mit Luzerne und Oelkuchen ernährten Stiere 0,189 pCt. im Chylus, in der Halslymphe dagegen erheblich mehr: 0,213 pCt. Der letztere Fall spricht besonders für das Herkommen des grösseren Harnstoffantheils aus der Lymphe.

Nach dem Verbrennen der organischen Chylusbestandtheile bleibt eine alkalische Asche zurück, deren Zusammensetzung grosse Aehnlichkeit mit der des Blutserums hat, da sie nur Spuren von Eisen, wenig Phosphorsäure, Kalk und Magnesia, dagegen überwiegend Chlor und Alkalien enthält.

Ein anderer Theil der Aschenbestandtheile fällt im Chylus natürlich mit dem Fibrin aus, und dieser zeichnet sich der eingeschlossenen, meist farblosen Körperchen wegen aus, durch einen geringen Gehalt an Eisen. (Quantitative Angaben siehe unter Lymphe.)

Menschlichen Chylus von einem Hingerichteten fand *Owen Rees* zusammengesetzt aus:

90,48 Wasser.
7,08 Eiweiss mit etwas Fibrin.
0,56 Wasserextract.
0,52 Alkoholextract.
0,92 Fett.
0,44 Salze.

Die Lymphe.

Der grösste Theil aller Lymphwurzeln liegt im Bindegewebe, und kann bis zu den zelligen Elementen desselben verfolgt werden. Nur für die nervösen Centralorgane kann es noch zweifelhaft sein, ob in die perivasculären Lymphräume (*His*) epithelfreie Spalten des Bindegewebes einmünden. In allen übrigen Organen kann der Ursprung des Lymphsystems nicht über das Bindegewebe hinaus verfolgt werden. Weder in die secretorischen Elemente der Drüsen, noch in die erregbaren und contractilen Elemente des Nerven- und Muskelsystems dringt jemals ein Saftcanälchen ein. Die Lymphe würde demnach in ihrer Ursprungsstätte recht eigentlich das Secret des Bindegewebes sein, und bei den von *Recklinghausen* entdeckten Wanderungen contractiler, sich in keinem Puncte von den farblosen Zellen der Lymphe unterscheidender Gewebszellen, dürfen die Lymphzellen zum Theil als ausgetretene Zellen des Bindegewebes betrachtet werden. Die Flüssigkeit, welche wir nur aus Lymphstämmen sammeln, wird indess immer nur ein Gemisch des Bindegewebssecretes und der in die grösseren Lymphräume transsudirten Blutflüssigkeit sein, in den meisten Fällen ausserdem noch gemischt mit einer Zugabe aus den Lymphdrüsen.

Von den Lymphdrüsen ist in Betreff ihrer chemischen Zusammensetzung wenig bekannt. Man weiss aus einer Analyse der Inguinaldrüsen von *Oidtmann*, dass sie in der Leiche einer alten Frau aus 714,32 Th. Wasser, 284,52 Th. organischen Stoffen 1,16 Th. Asche bestanden, und dass sie nach *Frerichs* und *Städeler* Leucin und kein Tyrosin enthalten. In Bezug auf die Veränderung, welche die Lymphe bei ihrem Durchgange durch die Drüsen erleidet, ist nur eine reichliche Aufnahme farbloser Zellen bekannt. Dies mit dem anatomischen Baue der Drüsen zusammengehalten ergiebt, dass die Lymphe darin vorzugsweise feste Bestandtheile aufnehmen würde. Ver-

suche dieser Art sind nur an den Mesenterialdrüsen angestellt, indem der Chylus (Darmlymphe) aus den Gefässen zwischen dem Darme und den Drüsen, zwischen den Drüsen und der Chyluscysterne und der des Ductus thoracicus verglichen wurden. Der Letztere wurde untersucht um gleichzeitig den Einfluss der übrigen Körperlymphe auf die Zusammensetzung der Darmlymphe controliren zu können. *Gmelin* fand:

Im Chylus.	Wasser.	Fibrin.	Albumin.	Fett.	Extracte u. Salze.
aus dem Ductus thoracicus . . .	96,79	0,49	1,93	wenig	1,01
aus den Gefässen hinter den Drüsen	94,86	0,34	2,43	1,23	0,96
aus den Gefässen vor den Drusen .	87,10	wenig	3,58	9,03	

Die Angabe, dass der Gefässinhalt vor den Drüsen nicht gerinne, wurde von *Colin* nicht bestätigt. Die angegebenen Unterschiede scheiden natürlich nur Darmlymphe von der Drüsenlymphe, allein nachdem *Brücke* in den Follikeln des Darms Lymphdrüsen kennen lehrte, kann auch die *Gmelin*'sche Darmlymphe nur als eine weniger von den Drüsen beeinflusste Flüssigkeit gelten.

Gewinnung der Lymphe. Am leichtesten und ziemlich reichlich erhält man Lymphe von Fröschen, deren Lymphsäcke man nur unter Schonung der Blutgefässe anzustechen braucht. Bei den Warmblütern (Pferd, Hund) wurde die Lymphe aus den grossen Stämmen am Halse, oder am Hoden gewonnen, beim Menschen nach zufälligen Verwundungen an den Extremitäten.

Absonderung. Das Ausfliessen aus den in die Lymphstämme eingelegten Canülen wird befördert durch äusserliches Bestreichen der Theile, welche die Wurzeln der Lymphgefässe enthalten, oder durch vorheriges Umschnüren derselben, wodurch Oedem entsteht. Auch Muskelbewegungen durch allgemeinen Starrkrampf (nach Strychninvergiftung) oder Reizung der Nerven befördern das Ausfliessen (*W. Krause*). *Ludwig* hat jedoch festgestellt, dass Reizung irgendwelcher Nerven eine vorher nicht bestehende Lymphabsonderung, auch nicht erzeugt, sondern nur eine bereits vorhandene steigern kann, und dass die Reizung der zum Hoden gehenden Nerven, wobei der Einfluss contrahirter Muskeln der Umgebung wegfällt, gar keinen Einfluss auf den Abfluss hat. Eine directe Betheiligung der Nerven an der Secretion des Bindegewebes, wie bei der Absonderung der Speicheldrüsen z. B., existirt also nicht, auch übersteigt der Lymphdruck den Blutdruck in den Arterien nie, sondern ist stets beträchtlich geringer und abhängig von Ersterem. Diese Thatsachen besonders lassen die Lymphbewegung als vom Transsudationsvorgange aus den Blutgefässen abhängig erscheinen.

Chemische Zusammensetzung. Für den Gehalt an morphotischen Bestandtheilen, an verschiedenen Eiweisskörpern, und in Betreff der Gerinnung, gilt bei der Lymphe dasselbe, wie beim Chylus des Ductus thoracicus (siehe oben). Hervorzuheben ist nur, dass die Lymphe sehr selten fein

vertheiltes Fett enthält, und dass ihre Opalescenz immer nur von den farblosen und farbigen Körperchen herrührt. Die Letzteren sind häufig nur in ausserordentlich geringen Mengen vorhanden, bedingen aber auch bei der Lymphe hellere Röthung der Oberfläche des Fibringerinnsels an der Luft. Die in der Froschlymphe öfter gefundenen blutkörperchenhaltigen Zellen (*Rindfleisch*) entstehen durch Aufnahme der rothen Körperchen seitens der contractilen, farblosen (*Preyer*), und können künstlich in grosser Menge erzeugt werden, wenn man das Blut in die Lymphsäcke extravasiren lässt. Als constanter Bestandtheil gegenüber dem Chylus wurde der Zucker (*W. Krause*) in der Halslymphe des Hundes gefunden.

Die besten Aufschlüsse über Entstehung und Bedeutung der Lymphe liefern vergleichende quantitative Untersuchungen der Lymphe verschiedener Bezirke, ferner der Lymphe unter bekannten, künstlich erzeugbaren physiologischen Verhältnissen, und gleichzeitige Analysen des Blutes.

In dieser Beziehung sind besonders die in der folgenden Tabelle mitgetheilten Analysen *C. Schmidt's* von Werth, weil sie bei einer und derselben Thierspecies unter bekannten äusseren Bedingungen vorgenommen wurden.

	1000 Lymphe mit 955,17 Serum. und 44,83 Kuchen. enthalten in:		1000 Chylus mit 968,70 Serum. und 31,30 Kuchen. enthalten in:		Blut mit 505,95 Serum. und 494,05 Kuchen. enthalten in:	
	1000 Serum.	1000 Kuchen.	1000 Serum.	1000 Kuchen.	1000 Serum.	1000 Kuchen.
Wasser	958. 61	907. 32	962. 73	906. 28	930. 75	677. 21
Fester Rückstand	42. 39	92. 68	37. 27	93. 72	69. 25	322. 79
Fibrin	— —	48. 66	— —	83. 65 (Fibrin und Albumin)	Zucker	6. 71
Albumin	32. 02	34. 36 (Albumin, Fette und Fettsäuren, Andere organ. Stoffe)	23. 33		56. 69	285. 78
Fette und Fettsäuren in Seifen	1. 23		0. 79 nur Seifen	2. 95 ohne Seifen	1. 57 nur Seifen	1. 09 Seifen 2. 63 ohne Seifen
Andere organ. Stoffe	1. 78		5. 54	1. 58 Hämatin?	3. 85	18. 58 coagulirtes Hämoglobin 1. 23 Eisen
Salze	7. 36	6. 07	7. 61	Eisen 0. 10 6. 82	7. 11	8. 00
NaCl	5. 65	0. 60	5. 79	4. 70	5. 74	2. 46
NaO	1. 80	1. 07	1. 80 (NaO und KaO)	1. 46 (NaO und KaO)	0. 87	0. 75
KaO	0. 11	0. 18			0. 11	3. 19
SO_3	0. 08	0. 15	0. 07	0. 06	0. 11	— —
Phosphorsaure Alkalien	0. 02	— —	0. 01	0. 28	0. 01	1. 31
Kalkphosphat, Magnesiaphosphat	0. 20	1. 59	0. 44	0. 32	0. 21 / 0. 05	0. 12 / 0. 11
Kieselsäure	— —	— —	— —	— —	0. 01	0. 03

Diese Angaben beziehen sich auf Flüssigkeiten, welche während der Verdauungsperiode vom Füllen entzogen wurden. Die während etwa 2^h entzogene Lymphmenge aus dem rechten Halsstamme betrug etwas über 100 Grm., der Chylus des andern Füllens in etwa 1^h gesammelt, beinahe 300 Grms. Man sieht aus dem Vergleiche beider Flüssigkeiten, dass dieselben kaum verschieden sind. Da indessen bei fettreicher Nahrung der Chylus allein bemerkenswerthe Mengen freien Fettes führt, so ergiebt sich als Hauptdifferenz eben nur das Fett. Für die Concurrenz zwischen Lymphbildung und Aufsaugung aus dem Darme mittelst der Lymphgefässe ergiebt sich endlich, dass aus den Geweben des übrigen Körpers Stoffe von gleicher Zusammensetzung und Combination aufgenommen werden, wie von den Geweben des mit verdauter Nahrung umspülten Darms. Nur die absolute Menge ist eine andere, da aus dem Ductus thoracicus in gleicher Zeit weit mehr Chylus ausfliesst, als Lymphe aus beiden Halsstämmen. Was diesen Untersuchungen zur Schlussfähigkeit fehlt, erhellt indessen beim ersten Anblick: es ist die Unmöglichkeit der Trennung von Chylus und unterer Körperlymphe. Alle Berechnungen des Chylificationsprocesses müssen vor der Hand daran scheitern, dass man nicht scheiden kann, wie viel von den resorbirbaren Flüssigkeiten des Darmes in die Blutgefässe und wie viel in die Chylusgefässe übergeht. Es mag deshalb nur die Angabe Platz finden, dass die Chylusmenge nach *Bidder* in 24^h etwa $^1/_6$—$^1/_4$ vom Körpergewicht betragen soll, und dass die Lymphmenge nach *Ludwig's* und *Krause's* Berechnungen in 24^h etwa $^1/_4$—$^2/_3$ vom Körpergewicht erreicht. Hinsichtlich des Transsudationsprocesses bei der Lymphbildung aus dom Blutplasma geben aber die Vergleiche sehr werthvolle Aufschlüsse. Sie zeigen, dass höchstens die Hälfte des Blutplasmaeiweisses in die Lymphe übertreten kann, während die übrigen organischen Stoffe ebenso wie die Salze in gleicher Concentration aus dem einen Gefässsysteme ins andere gelangen. Vom Blutplasma wird also nur Eiwoiss zurückgehalten. Die Lymphe liefert ferner nur $^1/_3$ von dem Fibrin des Blutes. Das Uebertreten einer nur im Eiweissgehalte differirenden Flüssigkeit gleicht nun völlig dem Vorgange bei Versuchen über künstliche Filtration von Blutserum durch Membranen unter Druck. Da man nun aus diesen Versuchen zugleich weiss, dass der Eiweissgehalt des Filtrats vom Drucke direct abhängig ist, so sollte der der Lymphe vom Blutdrucke abhängig sein, wenn dieselbe durch einen so einfachen Process aus dem Blute entsteht. Allein man hat wohl nachweisen können, dass die Menge der Lymphe mit steigendem Blutdrucke zunimmt, nicht aber dass die grössere Absonderung auch zugleich den höheren Eiweissgehalt besitzt. *W. Krause's* Versuche am Halslymphstamme haben ergeben, dass bisweilen bei sehr gesteigertem Abflusse wohl auch der Procentgehalt an Eiweiss wächst, dass er aber selbst bei Steigerungen auf das Doppelte zuweilen umgekehrt um 1 pCt. sinken kann. Alle diese Thatsachen führen

unvermeidlich zu dem Schlusse, dass an der Lymphabsonderung ausser dem Filtrationsprocesse noch andere Vorgänge betheiligt sind, mögen diese nun in chemischen Thätigkeiten der Blutgefässmembranen oder in solchen des Bindegewebes und der Lymphdrüsen bestehen.

Menschliche Lymphe aus einer Wunde am Oberschenkel einer alten Frau, aus welcher in 24^h 2900 Grms. ausflossen, wurde von *Gubler* und *Quévenne* (I), Lymphe aus sackartig ausgedehnten Lymphgefässen des Samenstranges einmal von *Scherer* (II) analysirt. Die Lymphe enthielt in 100 Theilen:

	I.		II.
Wasser	93,987		95,760
Feste Rückstände	66,043		4,240
Fibrin und Körperchen	0,063		0,037
Fett	0,920	Albumin und Extractivstoffe	3,472
Natronalbuminat mit 0,04 pCt. $3 CaO . PO_5$.	4,280		
Alkoholextract	0,390		
Zucker	0,050		
NaCl	0,640	Salze	0,734
Phosphorsaures u. kohlensaures Natron	0,180		

Uebergang heterogener Stoffe in die Lymphe. Als die Lymphgefässe entdeckt wurden, hielt man sie lange Zeit für die alleinigen Vermittler der Aufsaugung, und erst nachdem *Magendie* unwiderlegliche Beweise für die Aufsaugung von Giften durch die Blutgefässwände vorgebracht hatte, kamen die Lymphgefässe in Misscredit. Zweifellos werden indessen Bestandtheile des Darminhaltes durch die Chylusgefässe aufgenommen, besonders das überallhin verfolgbare Fett. Für den Zucker, dessen Gegenwart im Chylus constant ist, falls nur Zucker resorbirt werden konnte, bestreitet *Bernard* den Uebergang, indem er den Zucker aus der in den Ductus thoracicus gelangten Leberlymphe ableitet. Man kann diese Annahme nicht eher widerlegen, als bis man den Zucker in den Chylusgefässen vor der Communication mit denen der Leber nachgewiesen haben wird. Das Fehlen des Zuckers im Ductus thoracicus nach stärke- und zuckerfreier aber eiweissreicher Nahrung, wonach die Leber fortfährt Zucker zu bilden, macht jedoch die *Bernard*'sche Annahme wenig wahrscheinlich.

Am überzeugendsten zeigt sich die Aufsaugung durch die Chylusgefässe am Uebergange heterogener, leicht nachweisbarer Stoffe. *Schröder van der Kolk* sah z. B., dass in den Darm gespritztes Ferrocyankalium sehr bald in den Chylusgefässen Färbungen von Berliner Blau hervorrief, wenn diese mit Eisenoxydlösungen bestrichen wurden. Für die Lymphgefässe anderer Regionen ist der Beweis der Resorption heterogener Stoffe schwer zu führen, denn wenn man die Blutgefässe einer Extremität völlig abschnürt, um die Resorption durch diese auszuschliessen, so wird zugleich die Quelle weiterer Lymphabsonderung so wie die fortbewegende Kraft der Lymphe aufgehoben. Es ist deshalb nicht auffallend, dass *Meder* nach Unterbindung der Aorta

unterhalb der Nieren, und nach Spaltung der Bauchdecken in der Quere, keinen Uebergang von Ferrocyankalium in den Harn fand, als dieses Salz unter die Haut der hintern Extremitäten gebracht wurde. Diese Versuche beweisen aber keineswegs, dass durch die Lymphgefässe der Extremität keine heterogenen Stoffe aufgenommen werden.

Die serösen Flüssigkeiten. Transsudate.

Die serösen Häute des Thierleibes sind stets von Flüssigkeit bedeckt, deren Menge unter gewöhnlichen Verhältnissen gering zu sein pflegt, unter abnormen Bedingungen aber beträchtliche Steigerung erfahren kann. Einige dieser Häute umgeben normal so viel Flüssigkeit, dass man dieselbe sammeln und untersuchen kann, so die Arachnoïdea und das Pericardium. Im Peritoneum ist die Menge in der Regel zu dem Ende nicht hinreichend, ebenso in der Pleura.

Für den Process der Transsudation ist der Bau der serösen Häute von Wichtigkeit. Ihnen gemeinsam ist ein Plattenepithel, Capillarnetze, und das Bindegewebe mit seinen Lymphgefässen. Vergleicht man diese Anordnung mit dem Transsudationsapparat des Lymphsystems, so muss dieselbe der Filtration von Blutplasma aus dem Gefässlumen weit grössere Widerstände bereiten als jener. Während in den Lymphräumen die Gefässe nackt, von Lymphe umspült liegen, legt sich hier eine Membran von Bindegewebe und Epithel zwischen sie und den Hohlraum des serösen Sackes. Die in neuerer Zeit über die Beschaffenheit der Oberflächen seröser Häute gewonnenen Aufschlüsse lassen indess der Vermuthung Raum, dass der Vorgang des Flüssigkeitsübertritts aus den eigentlichen Ernährungsflüssigkeiten zu den serösen keinen so ungünstigen Bedingungen unterliege, wie es früher schien. Seit *Recklinghausen* offene Communicationen der Lymphgefässe mit den serösen Höhlen entdeckte, durch welche sogar feste Körperchen in Menge und schnell durchtreten, ist die Kluft zwischen den Spalträumen der Gewebe, die man als Lymphwurzeln aufzufassen hat, und den grossen serösen Räumen sehr gemindert.

M o r p h o t i s c h e E l e m e n t e fehlen in den Transsudaten nie, und bestehen immer aus farblosen, contractilen Zellen. Ihre Menge ist meist sehr gering. Epithelderivate scheinen nur als Leichenproducte oder unter durchaus abnormen Verhältnissen vorzukommen.

E i w e i s s k ö r p e r. Eine fernere Eigenthümlichkeit, welche allen Transsudaten gemein ist, besteht in ihrem Gehalte an Eiweisskörpern, und zwar an Serumeiweiss und Kalialbuminat. Fibrinogen mit Spuren von Paraglobulin kommt, mit Ausnahme der Cerebrospinalflüssigkeit, ebenfalls

constant vor. Die übrigen Bestandtheile sind die des Blutserums. Verschiedenheiten herrschen nur in quantitativer Beziehung.

Höchst wahrscheinlich gerinnen alle Transsudate wie das Blutplasma und die Lymphe. Man wusste schon lange, dass Transsudate, um mit einem veralteten Ausdrucke zu reden, zuweilen Fibrin enthalten. Erst *Bernard* zeigte, dass die Gerinnungsfähigkeit eine constante Eigenschaft frischer und normaler Peritonealflüssigkeit ist. *A. Schmidt* fand dies für die Pericardialflüssigkeit bestätigt, entdeckte aber zugleich, dass dieselbe nach dem Aufenthalte in der Leiche (ohne Fäulniss) immer langsamer gerinnend wird. Bei sehr genauer Beobachtung und unter günstigen Bedingungen, d. h. wenn es gelingt, die Fäulniss tagelang fern zu halten, gerinnen indess wahrscheinlich alle Transsudate. Entsprechend ihrem ausserordentlich geringen Gehalte an Paraglobulin scheiden sie nämlich das Fibrin oft erst nach vielen Tagen und in allmählich wachsender Menge aus, so dass die feinen Fäden desselben dem unvorbereiteten Beobachter leicht entgehen. Im Gegensatze hierzu gerinnen ganz frische Peritoneal- und Pericardialflüssigkeiten allerdings überraschend schnell unter Bildung sehr derber Gerinnsel. Alle langsam gerinnenden Transsudate gerinnen endlich nach Zusatz von Blutserum oder reinem Paraglobulin sehr rasch. Wenn der Versuch missräth, so liegt dies in der Regel an der durch Fäulniss bereits gesteigerten alkalischen Reaction, deren Beseitigung die Gerinnselbildung oft befördert. In andern Fällen ist dagegen auch das Fibrinogen nur in sehr geringer Menge vorhanden, und dann tritt auch mit Serum oder rothem Blute die Gerinnung oft erst nach stundenlangem Stehen in Zimmertemperatur ein. Augenscheinlich sind also die Fibringeneratoren in der Leiche Veränderungen unterworfen, die zuerst das Paraglobulin, später erst das Fibrinogen betreffen. Gerinnungen in der Leiche scheinen, wenigstens innerhalb der normalen Flüssigkeiten der Thiere, nicht vorzukommen.

Der Fibrinogengehalt ist am grössten in der Pericardialflüssigkeit, dann folgen die der Pleura und die des Peritoneums. Unter den pathologischen Transsudaten pflegt die Hydroceleflüssigkeit besonders viel Fibrinogen zu enthalten.

Nach Ausfällung der fibrinbildenden Körper mit CO_2 bleibt stets eine nur durch etwas Essigsäure fällbare Substanz übrig, welche Kalialbuminat ist, und wenn diese entfernt ist, noch ein Rest in der Hitze gerinnenden Serumeiweisses. Nur in der Cerebrospinalflüssigkeit scheint der letztere Eiweissantheil ganz zu fehlen.

Nach *C. Schmidt's* Beobachtungen ist der Eiweissgehalt in den verschiedenen Transsudaten, bei einem und demselben Individuum ein constanter, so dass nach der Entleerung durch Punction, das neu angesammelte derselben Höhle immer wieder dieselbe Zusammensetzung hat. Der Eiweissgehalt wird also bedingt durch das Capillargebiet, aus welchem die Trans-

sudation erfolgt. Indessen gilt dies immer nur für das frisch entstandene Transsudat, oder für zwei Transsudate, die unter übrigens gleichen Bedingungen sich ansammelten, d. i. ohne auffällige Veränderung in der Blutzusammensetzung, und ohne Aenderung der Druckverhältnisse. *F. Hoppe* hat gezeigt, dass Transsudate, die in reichlicher Menge längere Zeit bestanden hatten, auffallend hohen Eiweissgehalt mit relativ sehr geringem an Salzen besassen. Dies ist nur dadurch erklärlich, dass das Transsudat schliesslich selbst unter einem Drucke steht, der den weiteren Uebergang von Flüssigkeit aus dem Blute beschränkt. Ist dieser Punct erreicht, und die Druckdifferenz zwischen Transsudat und Blut ausgeglichen, so diffundiren Salze und Wasser ins Blut zurück, während das Eiweiss, welches nur unter positivem Drucke durch die Membranen dringen kann, zurückbleibt, und relativ zunimmt. Diese Umstände sind für die folgenden Angaben um so mehr zu berücksichtigen, als sich dieselben meist auf pathologische, in ungewöhnlicher Menge angesammelte Transsudate beziehen. Wegen der Schwierigkeit der Beschaffung genügender Mengen normaler Transsudate, mussten sich die Untersuchungen meist auf die abnormen beschränken.

Cerebrospinalflüssigkeit.

Die Absonderung der Arachnoidea enthält bei Thieren etwa 0,24 pCt. feste Bestandtheile, und höchstens 0,088 pCt. Eiweiss (nur Natronalbuminat). Nach *C. Schmidt* entsprechen die Aschenbestandtheile nicht denen des Blutserums, sondern mehr denen der festen Gewebe: sie bestehen vorzugsweise aus Kalisalzen und Phosphaten. Der von *Bernard* gefundene, Kupferoxyd und Wismuthoxyd reducirende Körper ist nach Anderen nicht Zucker, sondern eine Substanz, welche optisch unwirksam und nicht gährungsfähig ist.

Der Gehalt an festen Bestandtheilen schwankt von 1,04 — 0,16 pCt., bei Hydrocephalus von 1,25 — 0,42 pCt. mit etwa 0,1 pCt. Eiweiss.

Pericardialflüssigkeit

enthält normal bei Enthaupteten 0,879 — 2,468 % Eiweiss. Bei Lebercirrhose wurden 1,063, bei Morbus Brightii bis 3,36 pCt. Albumin gefunden. Die Salze sind wie die des Blutserums. Das Transsudat ist meist kaum gefärbt. Grössere Mengen pathologischer Ansammlungen enthalten etwas Harnstoff, Harnsäure und Cholesterin (*Naunyn*), auch ohne Complication mit Albuminurie.

Pleuraflüssigkeit

enthält etwa 0,12 pCt. feste Bestandtheile mit 2,8 — 3 pCt. Eiweiss, ist öfter (bei Diabetes, Leukämie) milchig getrübt von suspendirtem fein vertheiltem Fett. Parafibrin und Parasyntonin, welche die Flüssigkeit bisweilen enthalten soll, sind nur ungenau studirte Eiweisskörper.

Peritonealflüssigkeit

enthält bei Wassersucht oft bis 5 pCt. Eiweiss. *Hoppe* verglich drei Ascitesflüssigkeiten desselben Patienten, unter Beachtung der Zeit der Ansammlung und des dabei waltenden Druckes. Bei der ersten Entleerung durch Paracentese wurden 9 Litres (Druck = 23,5 Mm. Hg), die sich innerhalb 22 Tagen angesammelt hatten, gewonnen. Nach 20 Tagen gab die zweite Entleerung 14 Litres (D = 25,5 Mm). Die dritte Portion wurde 7 Tage später der Leiche entnommen.

	Nro. 1	2	3
Spec. Gew.	1,0094.	1,0100.	1,0099.
Wasser	984,50.	982,53.	983,33.
Feste Stoffe	15,50.	17,47.	16,67.
Albumin	6,17.	7,73.	6,11.
Aetherextract	0.34.	0,16.	0,25.
Alkoholextract	0,24.	0,36.	2,16.
Wasserextract	0,67.	1,12.	2,84.
Lösliche Salze	8,30.	7,99.	8,05.
Unlösliche Salze	0,16.	0,14.	0,19.
Verlust	0,38.	0,23.	2,93.

Demnach stehen also Zeit der Ansammlung, Quantität, Albumingehalt und hydrostatischer Druck in gleichem Verhältniss.

In der Ascitesflüssigkeit kommt Traubenzucker nur bei Diabetes vor; Harnstoff, Harnsäure, Xanthin (*Naunyn*), Kreatin und Cholesterin sind nicht ungewöhnlich.

Die Hydroceleflüssigkeit

enthält oft sehr viel Cholesterin und zwischen 1 — 5 pCt. Eiweisskörper, worunter besonders viel Fibrinogen; auch Bernsteinsäure, Zucker und Harnstoff kommen zuweilen darin vor.

Hydroovarialflüssigkeit

ist in der Regel dunkelbräunlich gefärbt, enthält viel krystallisirtes Cholesterin und eigenthümliche Eiweisskörper, welche ihr schleimige Consistenz ertheilen. Dieselben sind durch Kochen mit wenig Essigsäure nicht ausfällbar, verhalten sich aber im Uebrigen wie Eiweisskörper, nicht wie Mucin. (Metalbumin und Paralbumin *Scherer's.*) *Naunyn* fand einmal Allantoïn und Oxalsäure, beide vermuthlich aus Harnsäure entstanden.

In blutkörperchenfreiem Oedem der Füsse fand *Hoppe* nur 1,7 pCt. feste Bestandtheile und nur 0,3 pCt. Albumin. Auch den Inhalt der Pemphigusblasen hat man immer sehr arm an festen Bestandtheilen gefunden.

Anhang.

Flüssigkeiten des Auges.

Der Humor aqueus enthält nur eine Spur fibrinoplastischer Substanz, ausserdem aber keine Eiweisskörper, 0,846 pCt. Salze und etwas Harnstoff (*Wöhler*), zu dessen Nachweis etwa 50 Kalbsaugen erforderlich sind.

Der Glaskörper enthält nach Abzug der morphotischen Bestandtheile, die etwas Mucin bergen sollen, nur Spuren von Eiweiss, 0,868 pCt. Salze, und etwas Harnstoff, nach *Picard* 0,50 pCt. (?)

Chemie der Gewebe.

Wie an den circulirenden Flüssigkeiten und ihren Transsudaten eine scharfe Trennung der aufgeschwemmten Gewebsbestandtheile nicht möglich ist, so ist bei den eigentlichen Geweben wiederum völliges Sondern der sie durchtränkenden Flüssigkeiten unausführbar. Alle Gewebe, selbst die festesten Knochen sind durchtränkt von Flüssigkeit, und auch Das, was wir nach Abzug dieser flüssigen Bestandtheile, fest nennen, kann immer noch viel Wasser aufnehmen oder verlieren, ohne an wesentlichen Charakteren einzubüssen, ohne namentlich den festen Aggregatzustand zu verlieren, so dass wir vor der Hand in den meisten Fällen darauf verzichten müssen hier überhaupt noch irgend eine mechanische Trennung zu erreichen.

Die Gewebe des menschlichen Körpers und der höheren Thierclassen sind im Wesentlichen: ein festes Gerüst (Knochen oder Knorpel), eine grosse Menge contractiler Organe (die Muskeln), ein Apparat, welcher von aussen kommende Eindrücke empfängt, und die daraus resultirenden Impulse überträgt an die Bewegungsorgane (das Nervensystem), eine grosse Anzahl von Drüsen, theils bestimmt in den Körper wieder zurückkehrende Flüssigkeiten abzusondern (Verdauungsdrüsen, Blutgefässdrüsen), theils bestimmt Flüssigkeiten oder Gase nach aussen abzuführen (Secretionsdrüsen, Lunge und Haut) und endlich die Reproductionsapparate. Das Alles wird umschlossen oder durchzogen von einem überall sich gleich bleibenden Gewebe, dem Bindegewebe.

Das contractile Gewebe.

Alle thierischen Gewebe, an welchen wir Veränderungen der Form ohne gleichzeitige Aenderung des Volumens wahrnehmen, nennen wir contractil. Die Formveränderungen bestehen entweder aus dem Uebergange eines Gebildes mit grösserer Oberfläche zu einer Gestalt mit kleinerer (Contraction) oder im Uebergange aus der letzteren Form zur ersteren (Erschlaffung).

Fast bei allen Thieren bildet das contractile Gewebe nach Gewicht und Volumen so überwiegend den grössten Theil des Körpers, dass man sich den ganzen Ernährungs- und Ausscheidungsapparat wie auf die Sicherung dieses Gewebes angelegt denken kann.

Drei Formen contractiler Gewebe sind bekannt: 1) Die quergestreifte Muskelfaser, 2) die glatte Muskelfaser, 3) das contractile Protoplasma. Nur die beiden ersteren enthalten neben einer isotropen Substanz constant noch eine anisotrope; das letztere entbehrt der doppeltbrechenden Einlagerungen.

Die quergestreiften Muskeln.

Die Muskeln, im gewöhnlichen Leben Fleisch genannt, bestehen aus quergestreiften Muskelfasern und accessorischen Geweben. Sie enthalten ausser dem contractilen Theile 1) Bindegewebe mit dessen Zellen und elastischen Fasern, 2) Blut- und Lymphgefässe, 3) Nerven. Das Bindegewebe, in welches die Muskelfasern fest eingebettet sind, vermittelt erst die Nutzbarkeit des Contractionsvorganges, indem es an den Muskelenden zu Sehnen vereinigt die Befestigung an Knochen und anderen zu bewegenden Massen herstellt. Durch die Blutgefässe wird dem Muskel neues Ernährungsmaterial zugeführt, während Venen und Lymphgefässe der Abfuhr vom Muskel ausgeschiedener Substanzen dienen. Die Nerven endlich sind die Bahnen, auf welchen Impulse der nervösen Centralorgane an den Muskel gelangen. Für die chemische Untersuchung der Muskeln kommen die accessorischen Gewebe, falls nur die Inhalte der Blut- und Lymphgefässe entfernt werden, kaum in Betracht, weil sie dem Gewichte nach verschwindend sind, gegen die eigentlich musculösen Theile.

Die quergestreifte Muskelfaser (Syn. Muskelrohr, Muskelschlauch, Primitivbündel) besteht aus einem elastischen Schlauche, dem Sarkolemm, und dessen contractilem Inhalte. Nur ein Theil des Inhaltes kann indess als contractile Substanz gelten, da derselbe noch Kerne und Körnchen enthält, die nachweislich an den Formveränderungen höchstens passiven Antheil nehmen. Der contractile Theil besteht aus einer Flüssigkeit (Muskelplasma, isotrope oder einfach brechende Substanz) und aus einer festen das Licht doppeltbrechenden, anisotropen Substanz (*Brücke*). Die Letztere lässt im ruhenden Muskel regelmässige Anordnung erkennen. Ihre kleinsten Theilchen (Disdiaklasten, *Brücke*) sind zunächst zu prismatischen Gebilden (*Bowman's* Sarcous elements), den Fleischprismen, vereinigt, die mit ihren gleichartigen Nachbarn auf einem Querschnitte der Muskelfaser so vertheilt stehen, dass die langen Axen sämmtlich parallel der Faseraxe liegen. In der Quere sind die so entstandenen Scheiben (Discs), Schichten oder Etagen der Fleischprismen von einander getrennt durch eine Schicht

von Muskelplasma. Von dieser Anordnung rührt die Querstreifung der Muskelfaser her, sowie der Wechsel von hellen und dunklen Streifen bei der Beobachtung zwischen gekreuzten Nicols. Gleichzeitig rührt das Bild der durch je eine Muskelplasmaschicht unterbrochenen Längsstreifung des ruhenden Muskels von der Anwesenheit der Fleischprismen her. Die doppeltbrechenden Fleischprismen sind positiv einaxig (*Brücke*), verhalten sich also zum polarisirten Lichte, wie viele Krystalle der irregulären Systeme.

Die Fleischprismen

sind bei den einzelnen Thieren im Verhältnisse zu ihren längsten Querdurchmessern von sehr verschiedener Länge. Bei allen sich rasch contrahirenden Muskeln mit grosser Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung sind sie kurz, bei langsam beweglichen Muskeln oft um das 10fache länger als breit. Auf dem Querschnitte sind sie 3, 4, 5 und zuweilen 6eckig (*Cohnheim*), am häufigsten ist das Fünfeck. Ihre optische Axe liegt im ruhenden Zustande der Muskelfaseraxe parallel. Die Fleischprismen sind, wie *Brücke* gezeigt hat, keine constanten Gebilde, sondern zerfallen bei gewissen Zuständen des Muskels in kleinere Theilchen, in die Disdiaklasten, die sich später wieder zu Fleischprismen zusammenordnen können. Wenn man die sehr langsam absterbenden, isolirten Muskelfasern vieler Insecten in dem Stadium mikroskopisch beobachtet, wo sie nur noch an beschränkten Stellen ihrer Länge zucken, so sieht man oft nur eine einzige Etage der Fleischprismen in Bewegung gerathen. Hierbei sieht man wie die Längsgrenzen zwischen denselben sich verwischen und wie die ganze Etage in der Faseraxe schmäler, in der Quere um ebensoviel breiter werdend, zugleich ein mattes Aussehen annimmt. Die chemische Zusammensetzung der Fleischprismen ist unbekannt, weil man sie bis jetzt nicht zu isoliren vermochte. *Brücke* konnte nur ermitteln, dass sie schon durch äusserst verdünnte Säuren ihre optischen Eigenschaften unter schwacher Quellung verlieren, ebenso bei Behandlung mit Alkalien und durch Kochen. In Alkohol dagegen bleiben sie unverändert.

Das Muskelplasma.

Gewinnung. Da der Sarkolemminhalt sehr bald nach dem Tode Veränderungen erfährt, welche unter dem Namen der Todtenstarre allgemein bekannt sind, so bedarf es für seine Isolation besonders vorsichtiger Methoden. Die Todtenstarre tritt in der Kälte ausserordentlich langsam ein, ja ein Muskel kann selbst bis zu einer beträchtlichen Consistenz frieren, ohne beim Aufthauen die ursprüngliche Weichheit zu verlieren, ohne selbst seine Erregbarkeit einzubüssen. Er verhält sich hierin dem Blute gewissermassen

analog, das frisch gelassen sogleich in Eis verwandelt, nach dem Thauen erst wieder flüssig ist, und dann erst die mit der Gerinnung sich ankündigenden Veränderungen erleidet. Da nur die Muskeln einiger kaltblütigen Thiere nach dem Tode lange genug ihre Contractilität bewahren, und langsam genug todtenstarr werden, so dienen diese, am besten die des Frosches, zur Darstellung des Muskelplasma's. Zu dem Ende lässt man die Thiere erst verbluten, spritzt durch die Aorta so lange eine die Muskeln wenig afficirende Kochsalzlösung von $\frac{1}{2}$ pCt. ein, bis aus den Venen ungefärbte Flüssigkeit austritt und schneidet dann die Muskeln so ab, dass sie hauptsächlich nur an den Sehnen verletzt werden. Diese Muskeln können sodann zur Entfernung eines Antheils darin enthaltener Lymphe noch mit derselben auf 0° gekühlten Salzlösung abgespült und geknetet werden. So gereinigt, werden sie in einer Hülle von dünnem Leinen zu einem festen Ballen zusammengeschnürt und so lange einer Temperatur von etwa — 7° ausgesetzt, bis sich die Masse mit scharfen abgekühlten Messern bequem in sehr feine Scheiben schneiden lässt, eine Arbeit, welche selbstverständlich nur bei strenger Kälte vorgenommen werden kann. Die feinen Muskelblätter werden darauf in abgekühlten Mörsern fein zerstampft, die Muskelsplitter in starkes Leinen geschnürt, und nun in der Zimmerwärme unter einer kräftigen Presse ausgepresst. Da der Muskel schon unter 0° aufthaut, so hat auch die ablaufende Flüssigkeit diese niedere Temperatur und da sie sich inzwischen nicht verändert, so kann man sie noch in kalten Trichtern durch Papierfilter, die vorher mit der eiskalten Salzlösung zu netzen sind, filtriren. Die Papierporen verstopfen sich indessen bald, so dass neue Filter zu Hülfe zu nehmen sind.

Das so erhaltene Filtrat ist schwach gelblich gefärbt und etwas opalescirend. Es ist das Muskelplasma.

Das Muskelplasma reagirt deutlich alkalisch: färbt violettes Lackmuspapier ausgesprochen blau. Da es indessen auch schwache Wirkung auf blaues Lackmuspapier zeigt, so könnte man die Reaction für neutral und amphichromatisch halten, wenn nicht auch das rothe Papier vergleichsweise viel stärker blau würde, als umgekehrt das blaue, roth. Das Muskelplasma ist zwar syrupös, aber nicht fadenziehend; es fliesst in der Kälte vollkommen, bildet Tropfen, kurz hat alle Eigenschaften einer Flüssigkeit.

Beim Stehen in Zimmertemperatur g e r i n n t das Plasma ähnlich wie das des Blutes. Auf Glasflächen von Zimmertemperatur getropft gerinnt es sofort zu Lamellen mit aufgeworfenen Rändern. In grösserer Menge allmählich gerinnend, geht die Gerinnselbildung immer von den Glasflächen aus, und nur dann von der Oberfläche, wenn Staubpartikelchen darauf fallen. Durch Schlagen mit einem Glasstabe wird die Gerinnung, wie beim Blute, beschleunigt. Während der Gerinnung ändert sich anfangs die Reaction nicht.

Myosin. Das Gerinnsel, welches sich aus Muskelplasma ausscheidet,

wird als Myosin bezeichnet. Das Myosin bildet im Gegensatze zum Fibrin eine stets gallertige Masse, die sich wohl nachträglich etwas zusammenzieht, und durch Schlagen flockig, aber niemals fasrig wird; auch ist sie viel durchsichtiger als das Fibrin. Die Ausscheidung des Myosins aus dem Plasma wird verhindert durch Kälte; über 0° tritt sie sehr langsam ein, bei 40° C. in unmessbar kurzer Zeit. Beim Verdünnen des Muskelplasma mit kaltem Wasser fällt das Myosin sofort aus, so dass ein Tropfen Muskelplasma in Wasser fallen gelassen augenblicklich zu einer festen elastischen Kugel erstarrt. Auch mit sehr verdünnten Säuren gerinnt das Plasma augenblicklich. Lösungen von NaCl von 10—20 pCt. bewirken ebenfalls sofortige Gerinnung. Nur mit eiskalten Salzlösungen von 5—7 pCt. kann man das Muskelplasma mischen, ohne das Myosin auszuscheiden.

Das Myosin wird rein dargestellt, durch Eintropfen des Muskelplasma in destillirtes Wasser, wobei es einen aus Kugeln bestehenden Niederschlag bildet, der nicht zusammenklebt, und sehr leicht mit Wasser auszuwaschen ist. Mischt man das Plasma unter Umrühren mit Wasser, so ist der Niederschlag so feinflockig, dass er Filtrirpapierporen leicht verstopft und zu einer schwer zu verarbeitenden Gallerte zusammenklebt. Das mit Wasser völlig ausgewaschene Myosin ist ohne Reaction auf Pflanzenfarben, in Wasser ganz unlöslich, dagegen sehr leicht löslich in Kochsalzlösungen von 5—10 pCt., in sehr verdünnten Säuren und in Alkalien. Die Kugeln, welche sich beim Eintropfen des Muskelplasma in HCl von 0,1 pCt. bilden, lösen sich deshalb schon während des Sinkens durch die Flüssigkeitssäule zu einer schwach opalescirenden Lösung wieder auf. Etwaige Reste werden durch Umschütteln sofort beseitigt. Lässt man Muskelplasma mittelst einer Glasröhre auf den Boden einer concentrirten Chlornatriumlösung sinken, so steigt es in der schweren Salzlösung als geronnener Faden empor, der jedoch noch vor Erreichung der Oberfläche zerbröckelt und sich wieder auflöst.

Auf dem letzteren Verhalten beruht zugleich eine zweite Methode der Darstellung des Myosins, bei welcher seine Löslichkeit in NaCl von 10 pCt. benutzt wird. Man braucht nur beliebiges Fleisch mit Wasser sorgfältig auszulaugen, sehr fein zu zerhacken, dann mit festem Kochsalz zu feinem Schlamm zu zerreiben, und so viel Wasser hinzuzufügen, bis der Gehalt der Flüssigkeit = 10 pCt. NaCl ist, um den grössten Theil des Myosins in Lösung zu bringen. Es ist zweckmässig, im Verhältnisse zum Fleische soviel NaCl sammt der entsprechenden Menge Wasser zu nehmen, dass ein dünner Brei entsteht. Diesen lässt man etwa 24^h stehen, presst zuvor durch Leinen, und filtrirt dann durch Papier. Die etwas gelbliche, syrupöse Lösung mit Wasser versetzt, liefert sogleich sehr reines Myosin.

Die Lösung des Myosins in Chlornatrium (10 pCt.) verhält sich ähnlich wie das Muskelplasma selbst, sie scheidet das Myosin mit Wasser und verdünnten Säuren wieder aus, aber sie gerinnt nicht von selbst, nicht spontan,

wie man der Kürze halber zu sagen pflegt. Bei 55° C. beginnt sie dagegen sich zu trüben, bei 60° fällt ein Eiweisskörper in Flocken aus, der nun aber nicht mehr unverändertes Myosin ist, sondern ein Coagulat, das sich von anderen in der Hitze gewonnenen Eiweisskörpern nicht mehr unterscheidet, namentlich nicht mehr löslich ist für Kochsalzlösungen (bis zu 10 pCt. und darüber) auch in HCl 0,1 pCt. kaum mehr quillt und an dieselbe erst nach tagelangem Stehen in der Wärme bemerkbare Mengen von Syntonin abgiebt.

Gepulvertes Kochsalz im Ueberschusse scheidet das Myosin aus der Salzlösung aus (*Denis*), in Form einer an die Oberfläche steigenden, flockigen Masse mit ganz denselben Eigenschaften wie das ursprüngliche Myosin. So verschieden das Myosin im Uebrigen auch von dem Blutfibrin ist, so stimmt es doch in einem Puncte merkwürdig damit überein: es zersetzt sehr rasch HO_2 unter Abscheidung von Sauerstoff und Bildung von HO. Kein anderer Eiweisskörper kann auch nur entfernt in dieser Wirkung mit dem Fibrin und dem Myosin verglichen werden, auch ist es dabei gleichgiltig, ob die Flüssigkeit alkalisch, neutral oder sauer reagirt. Bei 55° C., derselben Temperatur, bei welcher das Myosin anfängt, sich zu verändern, nimmt die Wirksamkeit auf HO_2 merklich ab; sie verschwindet indess erst ganz bei 60° C.

Die Lösungen des Myosins in verdünnten Säuren enthalten kein Myosin mehr, sondern ein Umwandlungsproduct desselben: nämlich Syntonin, einen Körper, welcher durch Neutralisation fällt, in sehr verdünnten Säuren und Alkalien, auch kohlensauren Alkalien leicht löslich ist, dagegen völlig unlöslich in Salzlösungen. Die Löslichkeit in Salzen ist also die Eigenschaft, welche das Myosin beim Lösen in einer Säure einbüsst, ein Hauptunterschied zwischen Myosin und Syntonin. Man kann indess das Myosin durch Säuren ausscheiden und für Salze immer noch löslich erhalten, nur darf man es dann nicht zur Wiederauflösung kommen lassen. In allen sonstigen Reactionen verhält sich das Myosin wie die übrigen Eiweisskörper.

Das Syntonin. (Fleischfibrin, *Liebig*.) Schon *Liebig* fand, dass man durch Salzsäure von 1 pMill. den grössten Theil der Eiweisskörper aus dem Fleische ausziehen könne, und da man vor ihm glaubte, die Muskeln beständen im Wesentlichen aus Fibrin, welches aber, wie bekannt, in jener Säure nur sehr langsam und schwer löslich ist, so schloss man auf ein eigenthümliches Fleischfibrin. Die Fällbarkeit dieses Körpers durch Neutralisation und die sofortige Auflösung des Niederschlages in einer Spur kohlensauren Natrons wurden ebenfalls von *Liebig* zuerst beobachtet. Man erhält das Syntonin in grossen Massen, wenn man das Fleisch fein zerhackt, im Falle, wo es geröthet ist, so lange mit Wasser wäscht, bis es farblos geworden, und dann mit sehr viel HCl von 0,1 pCt. zerrührt. Die Fleischstückchen quellen dabei bedeutend auf, und nach dem Auspressen bleibt nur wenig

zurück. Wenn die saure Lösung verdünnt genug ist, filtrirt sie leicht durch Papier. Aus dem Filtrate wird das Syntonin durch Neutralisation gefällt, in Form von durchsichtigen, gelatinösen Flocken, die auf dem Filter zu elastischen Häuten zusammenkleben. Dieselben enthalten in 100 Th. C 54,06 — H 7,28 — N 16,05 — O 21,50 — S 1,11, weichen also von den übrigen Eiweisskörpern in der procentischen Zusammensetzung kaum ab. Der Schwefel wird daraus zum Theil durch Kochen mit Kalilauge als Schwefelkalium abgeschieden, ein anderer Theil bleibt in dem nun restirenden Kalialbuminat nur noch durch Verpuffen mit Salpeter als Schwefelsäure nachweisbar.

Die sauren Lösungen des Syntonins coaguliren nicht beim Kochen, in der Kälte werden sie gefällt durch: NaCl, NH_4Cl, CaCl, $NaOSO_3$ und $MgOSO_3$. Alle hierdurch erzeugten Niederschläge bedingen in verdünnten Lösungen nur milchige Trübungen, in concentrirten bilden sie dicke gelatinöse Massen, die beim Kochen in weisse undurchsichtige Flocken umgewandelt werden. Die Lösung des Syntonins in $NaOCO_2$ von 1 pCt. coagulirt nicht beim Kochen, wird schwach getrübt in der Kälte durch NaCl, sowie durch ein Gemisch von NH_4Cl und $MgO\ SO_3$. Beim Kochen nehmen diese Trübungen zu, und der entstehende Schaum enthält weisse Flocken. Von $NaOSO_3$ wird die Lösung dagegen selbst bei 100° C. nur unbedeutend getrübt.

Das Syntonin löst sich auch in Kalkwasser zu einer beim Kochen schäumenden Lösung und es gelingt nach längerem Erwärmen diesen Schaum zu feinen, undurchsichtigen, weissen Flocken zusammenzudrücken. Die davon befreite alkalische Lösung giebt indess beim Neutralisiren noch starke Fällung von unverändertem Syntonin. Die Coagulation ist also nur eine partielle. In der Lösung in Kalkwasser erzeugt CaCl in der Kälte keine Trübung, bei 100° C. starke Trübung, $MgOSO_3$ kalt nur Trübung, bei 100° C. flockige Fällung, NH_4Cl eine nur in der Siedhitze schwach sich steigernde Trübung, NaCl in der Kälte nichts, beim Kochen starke Fällung; $NaOSO_3$ erzeugt weder kalt noch heiss Trübungen. CO_2 fällt aus der Lösung erst $CaOCO_2$, der sich hernach wieder löst unter Zurücklassung sehr reinen Syntonins. Wird gefälltes Syntonin mit Wasser erhitzt, so verliert es die Löslichkeit für HCl 0,1 pCt. erst bei 85° C.

Obgleich nun das Syntonin durch HCl 0,1 pCt. aus Muskeln fast momentan und in so grosser Menge, wie wohl aus keinem anderen Organe, ausgezogen wird, so zeichnet sich dieses Präparat doch durch Nichts aus vor dem Syntonin, das aus anderen Organen oder aus beliebigen anderen Eiweisskörpern dargestellt wurde. Die Differenz liegt eben ausschliesslich in der Geschwindigkeit der Bildung seiner Lösung. Das Syntonin zersetzt HO_2 gar nicht.

Das Muskelserum.

Die Flüssigkeit, welche nach der Gerinnung des Myosins zurückbleibt, ist das Muskelserum. Nur bei 0° kann man dieselbe ohne auffällige Zersetzung aufbewahren, bei etwas höheren Temperaturen wird sie bald sauer. Schnell auf 45° C. erwärmt, hält sich jedoch die ursprünglich neutrale oder alkalische Reaction, es tritt aber eine Trübung, später Abscheidung eines feinflockigen Gerinnsels auf. Will man den bei 45° C. ausfallenden Körper ohne Beimischung anderer Eiweisskörper ganz ausfällen, so ist allmähliches Neutralisiren der jetzt auftretenden Säure in der Flüssigkeit erforderlich. Das bei so niederer Temperatur entstandene Gerinnsel ist kein Myosin, es ist nicht löslich in Salzen, und auch in verdünnter HCl nicht mit der gleichen Geschwindigkeit löslich, wie jenes. (S. unter Wärmestarre.)

Nach dem Abfiltriren von diesem Körper bleibt eine Flüssigkeit, welche mindestens noch zwei unterscheidbare Eiweissstoffe enthält. Der eine derselben ist das Kalialbuminat, das in keinem Muskelserum fehlt und an der Fällbarkeit durch schwaches Ansäuern mit Essigsäure erkannt werden kann. Da das Muskelserum allmählig, bei höheren Temperaturen (20 — 40° C.) ziemlich schnell sauer wird, indem sich freie Paramilchsäure darin bildet, so kann sich das Kalialbuminat unter sehr verschiedenen Verhältnissen daraus ausscheiden. Hat man Muskelserum zur Ausfällung des vorgenannten 40°-Gerinnsels unter Erhaltung neutraler Reaction längere Zeit erwärmt, so kann das kaum opalescirende Filtrat nach einigem Stehen so sauer werden, dass nun schon bei 35° C. abermals eine feinpulverige Eiweissfällung entsteht. Ja selbst bei 15° C. ist nachträglich eine von demselben Körper herrührende Trübung noch möglich. Der Grund dieser Erscheinung ist ein sehr einfacher: Das Muskelserum enthält eine bedeutende Menge phosphorsauren Kali's ($2\,KaO\,HO\,PO_5$), und indem nun eine freie organische Säure (die Milchsäure $\overline{La}$) neben demselben entsteht, bildet sich $KaO\,\overline{La}$ und $KaO\,2\,HO\,PO_5$.

Die saure Reaction rührt also im Anfange nur her von saurem phosphorsaurem Kali. Dieses fällt aber das Kalialbuminat nicht unter etwa 35°—40°C., und in der Kälte kann nicht eher der Niederschlag entstehen, als bis alles Kaliphosphat in die saure Verbindung übergeführt ist, und neben dem Kalilaktat, wirklich freie Milchsäure auftritt. Nachgesäuertes Muskelserum verhält sich also genau so wie die von *Rollett* zuerst näher studirte Mischung von Kalialbuminat und gewöhnlichem phosphorsauren Natron, wenn es mit irgend einer freien Säure gemischt wird. Solche Mischungen können je nach der Menge des bereits in saures Phosphat übergeführten Natronsalzes bei sehr verschiedenen Temperaturen gerinnen, die um so tiefer liegen, je mehr das saure Salz zunimmt. In der Kälte fällt endlich erst ein wirklicher Ueber-

schuss freier Säure das Albuminat. Das Kalialbuminat ist eben in saurem phosphorsaurem Natron löslich, fällt aber schon bei etwa 35° C. aus dieser Lösung nieder. Saures Muskelserum wird trotz seines Gehaltes an Kalialbuminat darum auch nicht gefällt durch Neutralisiren, sondern nur durch stärkeres Ansäuern.

Das Serumeiweiss ist der letzte Eiweisskörper, welcher in dem angesäuerten Muskelserum nach vollständiger Ausfällung des Kalialbuminats zurückbleibt. Dieser Körper scheint mit dem Blutserumeiweiss identisch zu sein, denn er wird aus saurer Lösung erst vollständig gefällt bei 70—75° C. und nicht gefällt durch Aether. Die Menge dieses Eiweisses ist in jedem Muskelserum sehr bedeutend.

Verhalten der Eiweisskörper im Sarkolemma.

Aggregatzustand der isotropen Substanz im lebenden Muskel. Der Zustand der soeben beschriebenen Eiweisskörper im Muskel ist nicht mit derselben Leichtigkeit festzustellen wie etwa der im Blute, da es hier gilt, denselben in einem Objecte aufzudecken, das genauer nur der mikroskopischen Beobachtung zugänglich ist. Die vorhin angegebene Methode zur Darstellung des Muskelplasma ist zunächst auf ihre Zuverlässigkeit zu prüfen, d. h. es muss erst nachgewiesen werden, dass das Plasma kein künstliches Product ist. Ein anderer Einwand, als der, dass durch das Gefrieren vorher ungelöste Körper löslich geworden, ist indess nicht wohl denkbar. Immerhin muss er jedoch widerlegt werden, um so mehr, als wir von einigen festen Theilen, wie dem Blutkörperstroma z. B., wissen, dass sie sich durch Gefrieren wenigstens scheinbar auflösen. Da indess das erst isolirte, dann geronnene Plasma, durch abermaliges Gefrieren, beim Thauen nicht wieder flüssig wird, so dürfte diesem Einwande begegnet sein. Es bleibt also nur die Frage übrig: wo steckt das Plasma im Muskel? welche Theile der Muskelfaser sind die flüssigen?

Die ältere Histologie, welche wenigstens für die Muskeln nur über Methoden gebot, die den todten im erregbaren und todtenstarren Sarkolemmainhalt zur Anschauung brachten, entschied unbedenklich, dass die contractile Substanz aus feinen Fäden, Fibrillen bestehe, eine Anschauung, welche erst erschüttert werden konnte, als gezeigt wurde, dass der todte Muskel statt in Fibrillen zu zerfallen, auch in quere Scheiben zerbrechen könne. Schon damals hat man zu Gunsten der Fibrillen eingewendet, sie entständen leichter, als die Scheiben, ohne jedoch zu beachten, dass die Ausdrücke schwer und leicht hier ohne alle Beweiskraft sind, da sie nur aussagen können, es gebe eine grosse Zahl von Mitteln die Fibrillen herzustellen und nur eine kleine, um Scheiben zu gewinnen. Auf die Zahl der Mittel konnte

es aber selbstverständlich nie ankommen, sondern nur auf das Verständniss ihrer Wirkung. Heute kann man nur sagen, dass alle Reagentien, welche am Inhalte der todten Faser Schrumpfung erzeugen, ihn in Fibrillen zerklüften, während diejenigen, welche Quellung bewirken, ihn in Scheiben zerspalten. Keins der Mittel und keine Art des Zerfalls kann indess entscheiden, ob das eine oder das andere (Fibrillen oder Scheiben) im lebenden Muskel existirt.

Seit man den lebenden Muskel genauer kennt, seit man namentlich dahin gelangt ist, isolirte Muskelfasern noch zuckend zu beobachten, hat sich die Auffassung ihres Baues wesentlich geändert, weil man nun weder Fibrillen noch Scheiben darin erkennen konnte, sondern nur abwechselnde Schichten, die nur insofern noch Scheiben zu nennen sind, als die eine, die isotrope, in keiner Richtung irgend welche Streifung erkennen lässt, die anisotrope Schicht sich dagegen zusammengesetzt zeigt aus einzelnen prismatischen Bausteinen, den Fleischprismen. Nur eine Art von Muskeln konnte gefunden werden, welche aus dem lebenden Thiere sofort entnommen, zu einer Zeit schon wirkliche Fibrillen erkennen liess, als die andern nicht fibrillären Muskeln desselben Thieres unter den nämlichen Bedingungen und Zeitverhältnissen noch zuckungsfähig waren. An diesen Muskeln (den bekannten gelblichen Thoraxmuskeln vieler Insecten), die in der That aus einzelnen durch nachweisbare körnige Zwischensubstanz getrennten Fibrillen schon während des Lebens bestehen, konnten indess durch Reizmittel, welche die nicht fibrillären zur Zuckung veranlassen, keine Zuckungen hervorgerufen werden. *Weismann*, der den Nachweis führte, dass auch diese Muskeln ein sehr zartes Sarkolemm besitzen, woraus vielleicht zu folgern ist, dass die Fibrillen keine schmale sog. Primitivbündel sein können, behauptet indess, Contractionen daran gesehen zu haben. Die Angabe ist jedoch insofern falsch, als *Weismann* zu seinen Reizversuchen die Benetzung mit Kali wählte, ein Verfahren, das nach allen Erfahrungen der Reizphysiologie völlig zu verwerfen ist, und nicht das Mindeste über die Contractilität eines Gebildes aussagen kann, weil es die Unterscheidung von plötzlicher Schrumpfung und wirklicher Contraction nicht zulässt. Man muss dieser Angabe gegenüber, auf welche von einigen Seiten leider Gewicht gelegt worden ist, nur um so mehr schärfer betonen, dass bis heute kein Muskel bekannt ist, der zur Zeit, wo er Fibrillen aufweist, noch contractil ist, oder auf Inductionsschläge sowie andere wirkliche Muskelreize mit irgend einer Bewegung antwortet.

Das Entstehen von Fibrillen oder Scheiben im todten Muskel hat also über den Aggregatzustand des lebenden Sarkolemmainhaltes Nichts gelehrt, als einen Gegensatz zu diesem. Wir müssen also den lebenden Muskel mit dem todten vergleichen.

Die lebende Muskelfaser ist sehr durchsichtig, sehr weich und besitzt

eine sehr vollkommene Elasticität; die todte Muskelfaser ist viel weniger durchsichtig, starr und besitzt eine sehr unvollkommene Elasticität, da sie, einmal gedehnt, nicht wieder zur ursprünglichen Länge zurückkehrt. Sie reisst ferner schon bei einer Belastung, welche die lebende noch trägt. Ausserdem wurde von *du Bois-Reymond* festgestellt, dass die lebende Muskelfaser in der Regel am Querschnitt alkalisch, die todte dagegen sauer reagirt.

Aus den Erscheinungen der Contraction des Muskels wissen wir ferner, dass seine Theile ungemein verschiebbar sein müssen: nur dieses kann ihm die Fähigkeit der Contraction überhaupt ertheilen. Man wird also genöthigt, seinen Inhalt für sehr weich zu halten, auf alle Fälle für viel weicher, als die jemals dargestellten Fibrillen, und es dreht sich heute die Frage nur noch darum, wie weich er eigentlich sei. Einige meinen, er sei so weich wie Leimgallerte, andere halten ihn vielleicht für so weich wie Schmalz. Erwägt man jedoch die Ursachen der Weichheit oder Zähflüssigkeit jener Vergleichsobjecte, so kommt man immer nur dahin, dass es sogenannte halbflüssige oder halbfeste Massen giebt, die es nur deshalb sind, weil sie aus Gemischen von festen und flüssigen Theilen bestehen. Physikalisch ist eben nur ein flüssiger oder ein fester Körper denkbar, Uebergänge giebt es dazwischen nicht, wenn wir auch alle scheinbaren Grade der Flüssigkeit oder der Festigkeit durch sehr gleichmässiges Mischen von festen und flüssigen Theilen herstellen können. Da nun der Muskel in gleichmässiger Schichtung vertheilt, schon eine grosse Anzahl fester Körperchen, die Fleischprismen oder vielmehr deren Disdiaklasten enthält, so werden alle seine Eigenschaften ganz erklärlich, wenn man annimmt, die nicht doppelthrechende, isotrope Substanz sei flüssig. Die Annahme wird gestützt durch die Möglichkeit eine grosse Menge flüssiger Substanz, das Muskelplasma, aus dem Sarkolemmainhalte auszupressen, sie wird gestützt durch die Beschaffenheit des erst gefrorenen, dann als Eis gepulverten und wieder gethauten Muskels, denn diese Masse ist in der That flüssig, verhält sich ganz wie ein aus festen und flüssigen sehr innig gemischten Theilen bestehendes Gemenge, also etwa wie flüssiges Schmalz, das noch feste Theile genug enthält, um undurchsichtig zu sein. Besonders hervorzuheben ist, dass diese Masse fliesst, tropft, durch die eigene Schwere stets ebene Oberfläche annimmt, also auch denjenigen Druck, den die Theilchen selbst aufeinander ausüben, in allen Richtungen gleichmässig fortpflanzt. Nach einiger Zeit, und unter Bedingungen, welche das Absterben des Muskels, sein Starrwerden veranlassen, verwandelt sich aber diese Masse sowohl, wie ihr durch Pressen erhaltenes Filtrat, das Muskelplasma, in eine feste Masse, von solchen Eigenschaften, dass sie in capillaren, elastischen Röhren entstanden, wie im Sarkolemma, sicherlich ein Gebilde von den Eigenschaften der todtenstarren Muskelfaser erzeugen würde. Erwägt man die grosse Menge aus lebenden Muskeln gewinnbarer Flüssigkeit, so handelt es sich, diese in der

Muskelfaser zu placiren und da bleibt dann freilich kein anderer Raum übrig, als die queren Räume zwischen den Scheiben der Fleischprismen und der kleine im strengsten Sinne capillare Rest an Raum zwischen den Längsflächen jener Prismen.

Die zufällige Beobachtung eines Parasiten (*Myoryctes Weismanni*) in einer lebenden Muskelfaser hat endlich gelehrt, dass der Muskelinhalt fremden Körpern so ausweicht, wie es nur eine Flüssigkeit, die mit festen Körperchen durchsetzt ist, vermag.

Da der Muskelinhalt noch von manchen Seiten für fest gehalten wird, und besonders die Fibrillentheorie unter den älteren Histologen noch einige Anhänger zählt, so dürfen die von ihnen vorgebrachten Gegengründe hier nicht übergangen werden. Dieselben richten sich auf zwei Punkte:

1) Darauf, dass das Festerwerden des Muskelinhaltes beim Absterben nicht auf der Myosingerinnung des von uns dargestellten Muskelplasma's beruhe, sondern allenfalls nur vergleichbar sei mit der oben beim Blute genauer geschilderten sog. Contraction des Fibringerinnsels. Da diese Annahme voraussetzt, dass neben dem Muskelplasma noch eine zweite Substanz, ähnlich dem gallertigen Fibrin, ausser den Fleischprismen, im Sarkolemma enthalten sei, so wird man nach einem Platze für dieselbe suchen müssen. Wer aber aus eigener Anschauung weiss, eine wie bedeutende Menge gerinnbaren Plasma's nach den angeführten Methoden aus Froschmuskeln zu gewinnen ist, wird einräumen müssen, dass die supponirte Gallerte keinen nennenswerthen Raum im Sarkolemma, und jedenfalls nicht ein so bedeutendes Volumen einnehmen könne, um für den isotropen Theil der Fibrillen todter Muskeln erklärt werden zu können. Um sich mit der nun einmal unleugbaren Anwesenheit des Muskelplasma's abzufinden, hält *Henle* ferner fest an der Meinung, dass bei der Contraction des gallertigen Fibrins eine Nachgerinnung desselben stattfinde, und indem er dies auf das Muskelplasma überträgt, sucht er dasselbe als die isolirte, gallertige, nach ihm feste Fibrillensubstanz zu deuten. Wir haben indess schon gezeigt, dass es eine Nachgerinnung des Fibrins nicht giebt, und andererseits glauben wir, dass Niemand das gallertige Blutfibrin jemals wird vergleichen können mit der ganz flüssigen Beschaffenheit des Muskelplasma's oder auch nur mit der des einfach aufgethauten Muskelschnee's, welcher sogar noch die festen Fleischprismen suspendirt enthält.

2) Wurde von den Gegnern gesagt, die Bewegungen des oben genannten Parasiten im Muskelinnern müssten die Fleischprismen in völliger Unordnung durcheinander poltern, wenn dieselben durch kein anderes Bindemittel, als eine Flüssigkeit in ihrer ursprünglichen Lage erhalten würden. Nun verschiebt aber ein beweglicher Parasit die Fleischprismen im Sarkolemma derart, dass an die Bewegung von Fibrillen (etwa wie die der Halme eines Kornfeldes durch eine sich aufrichtende Schlange) nicht zu denken ist, denn es wurde beobachtet, wie er die Scheiben der Prismen fast um 90° zur Seite bog, so dass die Querstreifen parallel der Muskelaxe gelagert wurden. Dies ist mit der Existenz von Fibrillen absolut unvereinbar. Immerhin bleibt die Frage aufzuwerfen, wie die Fleischprismen innerhalb eines flüssigen Mediums ihre constante Anordnung im ruhenden, im contrahirten, und endlich in dem von Parasiten durchwühlten Sarkolemmainhalte behaupten können. Was die ursprüngliche Anordnung vor dem Heranrücken des Parasiten betrifft, so wurde von uns das Zusammenhalten der Fleischprismen in Scheiben auf die Adhäsion ihrer langen Seitenflächen zurückzuführen versucht. Wenn dies der Grund sei, meinte der Gegner, so sehe man nicht ein, wie sich die vorige Anordnung wieder herstelle, wenn einmal ein so mächtiger fremder Körper, wie jener

Wurm, die Adhäsion überwunden habe. Hiergegen muss aber eingewendet werden, dass dem Wiederzusammenklappen der unterbrochenen Fleischprismenscheibe, nach dem Durchtritte des Wurmes, zwei Umstände zu Hülfe kommen: 1) der Druck, den das elastische Sarkolemm auf die Peripherie der Scheibe ausübt, 2) die Wirkung der Anziehung fester Theilchen aufeinander, die in einer Flüssigkeit schweben, wofür es bekanntlich eine Menge leicht anzustellender physikalischer Demonstrationen giebt. Der erste Umstand kommt zur vollen Geltung, wenn alle Fleischprismen von der durch den Wurm in ihrer Etage gebohrten Oeffnung bis zur Peripherie derselben, mittelst der Adhäsion zusammenhalten, und dass sie es thun, lehrt die Bewegung, welche die ganze Scheibe beim Durchgleiten des Wurmes ausführt, da ihr linienförmiger optischer Durchschnitt die Bewegung eines gebogenen und sich wieder aufrichtenden Stabes zeigt. Es giebt also augenscheinlich disponible Kräfte genug, welche die normale Anordnung der Fleischprismen, trotz der Abwesenheit fester Bindemittel, erhalten können. Endlich braucht nur auf die fast ganz verhinderte Bewegungsfähigkeit der Parasiten verwiesen zu werden, welche factisch eintritt, wenn der Muskelinhalt starr wird, und nun nachweisbare fibrilläre Beschaffenheit annimmt.

Nach Erörterung der guten Gründe, die man hat, die isotrope Muskelsubstanz für flüssig zu halten, wird es nothwendig, nachzuforschen, ob es irgend eine Erscheinung am Muskel gebe, welche mit dieser Annahme nicht vereinbar sei. Wenn auch das Zusammenhaften der Disdiaklasten zu Fleischprismen und dieser wiederum zu queren Scheiben keine Schwierigkeit macht, so ist doch die regelmässige Uebereinanderlagerung der Letzteren und das regelmässige Alterniren mit den queren Flüssigkeitsschichten oft räthselhaft erschienen. Dies kann man zugeben, ohne einen Beweis gegen die flüssige Beschaffenheit daraus ableiten zu können. Man hat eine Hypothese dafür noch nicht aufgestellt, und es wird schwerlich eine gefunden werden können, welche mit unserer Annahme nicht harmonirt. Im Augenblicke ist übrigens auch kein Grund vorhanden, eine solche Hypothese vorzuführen.

Agregatzustand der isotropen Substanz im todten Muskel.

Die Todtenstarre.

In der todten Muskelfaser, das leidet keinen Zweifel und darüber existirt keine Controverse, ist die isotrope Substanz fest geronnen. Früheren Anschauungen, welche den todtenstarren Muskel für eminent lebendig hielten, insofern sie ihn als tetanisch contrahirt betrachteten, ist durch die Ueberlegungen *Brücke's*, der zuerst in der Todtenstarre die Zeichen einer Gerinnung erkannte, ein Ende gemacht. Es genügt hier der einfache Vergleich des todtenstarren mit dem contrahirten Muskel. Der letztere ist durchsichtig, weich, sehr vollkommen elastisch, meist alkalisch, der erstere undurchsichtig, hart, unelastisch, leicht zerreisslich und gewöhnlich sauer. Bei der Contraction zeigt der Muskel ferner wohl eine negative Schwankung

seines electrischen Stromes, aber kein Verschwinden bis auf 0 oder gar Umkehr des gesetzmässigen Stromes, wie der todtenstarre (*E. du Bois Reymond*). Wird eine Stelle des Sarkolemma's an der lebenden Muskelfaser verletzt, so tritt sogleich unter dem Drucke des elastischen Schlauches Muskelinhalt in grosser Masse hervor, die von der Peripherie her erhärtet. An Sarkolemmarissen vorher todtenstarr gewordener Muskelfasern ist Nichts derart zu bemerken.

Die Reihefolge dieser seltsamen Veränderungen nach dem Tode in Froschmuskeln oder allen solchen Muskeln, welche dieselben langsam genug erleiden, um sie einzeln erkennen zu lassen, ist folgende: Zuerst schwindet die Contractilität, d. h. Reize, die wir als die stärksten anzusehen pflegen, erzeugen keine Verkürzung mehr, dann erscheint die eigentliche Starre, erkennbar am Verluste der Biegsamkeit, der Elasticität; 3) folgt die Säuerung, 4) die Undurchsichtigkeit. Jetzt ist die Todtenstarre auf ihrer Höhe. Indem der Muskelinhalt nun weiter säuert, wird er wieder weicher, ohne jedoch wieder die vorige Elasticität zu gewinnen oder schwerer zerreisslich zu werden (Lösung der Todtenstarre), endlich folgt Fäulniss, die Reaction wird alkalisch, der Muskel entwickelt Ammoniak und kann endlich zu Brei zerfliessen. — Unter übrigens gleichen Verhältnissen pflegen an einem Thiere die Muskeln des Nackens zuerst von der Starre ergriffen zu werden, dann das Herz und schliesslich von oben nach unten fortschreitend die Muskeln des Stammes und der Extremitäten.

Bedingungen für die Todtenstarre sind: Entziehung des Blutes, Aufhebung der Blutcirculation mit Zurückhaltung des Blutes in den Gefässen, kurze Steigerung der Temperatur in einzelnen Muskeln bis 40° C, 45° C und 50° C. Unter den genannten Umständen stirbt der Muskel am lebenden Thiere ab. Die Starre nach allgemeinem Tode lässt sich natürlich auf einzelne dieser Bedingungen zurückführen. Von bemerkenswerthem Einflusse ist die Temperatur auf einzelne losgelöste Muskeln. Die Muskeln warmblütiger Thiere werden um so eher starr, je mehr man die ursprüngliche Temperatur zu erhalten sucht, während sie bei 0° nur sehr langsam erstarren, und äusserst langsam, fast so spät wie Froschmuskeln, wenn das Thier vor dem Tode durch rasche Wärmeentziehung unter 20° C abgekühlt wurde (*Cl. Bernard*). Froschmuskeln bleiben länger zuckungsfähig und werden später starr als die der Fische von gleicher Temperatur, andererseits werden aber einzelne Muskeln von Insecten mit sehr hoher Körpertemperatur noch langsamer starr, als die der Frösche. Abgesehen von diesen offenbar im Baue und in der chemischen Zusammensetzung begründeten Differenzen, bleibt der Einfluss der Temperatur stets wahrnehmbar. Ein Froschmuskel bleibt wahrscheinlich bei 1° C bis ins Unbegrenzte, wenn nicht erregbar, so doch frei von Starre. Augenscheinlich zeigt hierin der Eintritt der Todtenstarre Analogie mit der Blutgerinnung. Ausgeschnittene, schmale,

rasch durchwärmbare Muskeln vom Frosch werden bei 40° in unmessbar kurzer Zeit starr. Bei warmblütigen Thieren scheint diese Temperatur höher zu liegen. Während die Froschmuskeln an den Extremitäten bei erhaltener Blutcirculation schon nach Erwärmung auf 40° C starr werden, kann dies offenbar bei den Säugern und beim Menschen, wo die Bluttemperatur diese Höhe unter abnormen Verhältnissen zuweilen erreicht und übersteigt, nicht stattfinden, a fortiori auch bei den Vögeln nicht, deren Blut immer wärmer ist als 40° C. In feuchter Luft wird ein Froschmuskel langsamer starr als in feuchter CO_2. Destillirtes Wasser erzeugt fast augenblicklich Starre, so wie es von den Oberflächen ganzer Muskeln, oder durch die Gefässe eingespritzt auf die Innenfläche des Sarkolemmaschlauches tritt. Denselben Einfluss haben Ammoniak und sehr verdünnte Säuren bei kurzer Einwirkung und sehr geringen Mengen, Kalisalze schon von 0,5 pCt. an, gallensaure Alkalien. Todte Muskeln, welche das Maximum der Starre erreicht haben, werden noch starrer und trüber beim Erhitzen auf 45° C (Frosch), 49° C (Säuger) und 51° C (Vögel). Wird ein lebender Muskel allmählich bis zu diesen Temperaturen, in Oel, Quecksilber, feuchter Luft, auch in Wasser auf diese Temperaturen erhitzt, so ist die Starre ebenso auffällig und die Reaction intensiv sauer (*du Bois*). Der lebende Froschmuskel in lebhaft siedendes Wasser sofort geworfen wird zwar auch starr und sehr leicht zerreisslich, seine Reaction ist aber dann alkalisch (*du Bois*) und viel intensiver als in lebendem Zustande. So schnell gekochte Muskeln werden auch später beim Liegen nicht sauer.

Alle Erscheinungen bei der Todtenstarre, die Bedingungen ihres Eintrittes, ihrer Vergrösserung und Beschleunigung sind zurückzuführen auf das Verhalten des Muskelplasma's, auf dessen Gerinnbarkeit. Man hat zwar bisher aus den oben erörterten Gründen nur für den Frosch den Parallelismus der Erscheinungen am Plasma und am Muskel vollständig nachweisen können, allein es liegt kein Grund vor, dies nicht auf andere Thiere zu übertragen, da die Erscheinungen bei den Warmblütern dieselben sind, nur auf kürzere Zeiten zusammengedrängt und da man gerinnbares Muskelplasma auch aus den Muskeln dieser Thiere durch die oben angeführten Methoden hat darstellen können.

Für die Myosingerinnung im Muskel wirft sich dieselbe Frage auf wie für die des Fibrins in den Gefässen: Ist das Myosin ein Körper, der einmal mit der räthselhaften Neigung begabt ist, sich aus seiner Lösung auszuscheiden oder enthält das Muskelplasma, wie das des Blutes, zwei Körper, aus deren Vereinigung das geronnene Myosin hervorgeht? Drei Gründe sprechen beim Myosin für die Entstehung aus Myosingeneratoren. 1) Die auffallende Beschleunigung der Todtenstarre sowohl, wie der Gerinnung des Muskelplasma nach dem Zutritte von fibrinoplastischen Flüssigkeiten (Blut oder Serum) und 2) die Beschleunigung der Gerinnung fibrinogener Lösungen (Pericardial-

transsudat) durch blutfreie Muskeln oder deren Plasma. Der dritte Umstand endlich liegt in der Möglichkeit aus geronnenem Myosin, wie aus dem Fibrin, mittelst Chlornatriumlösung verschiedener Concentration wohl eine Lösung mit ähnlichem Verhalten, wie das Plasma, herstellen zu können, aber nur unter Einbusse der sog. spontanen Gerinnbarkeit.

Aus todtenstarren Muskeln lässt sich demnach wohl Myosin darstellen, aber kein Muskelplasma. Wenn man zum Vergleiche zuckende Froschmuskeln in NaCl-Lösung von 7 pCt. schnell zerkleinert und fein zerreibt, eine andere Portion todtenstarrer Froschmuskeln ebenso behandelt, und nach 2stündigem Stehen beide Breie erst durch Leinen drückt und dann durch Papier filtrirt, so erhält man aus den ersteren eine Flüssigkeit, die trotz des hohen Salzgehaltes nach etwa 24 Stunden bei 15° C ein bedeutendes Gerinnsel absetzt, während die zweite noch völlig flüssig ist und bleibt. Die Myosingeneratoren sind indessen noch nicht isolirt dargestellt.

Vom Einflusse der Säure auf die Todtenstarre. Es wurde oben schon bemerkt, dass das Muskelplasma gerinnt, bevor saure Reaction eintritt, und dass bei langsamem Verlaufe der Todtenstarre Muskeln schon starr sein können ohne sauer zu reagiren. Nach *Bernard's* Beobachtung tritt die Starre bei verhungerten Kaninchen fast momentan mit dem letzten Athemzuge ein, ohne Säuerung der Muskeln, ja selbst ohne Säuerung nach der Starre. Andererseits sehen wir, dass der stets arbeitende Muskel des Herzens öfter noch zuckend sauer reagirt, und dass mit Strychnin oder sonst wie tetanisirte Thiere noch während des Tetanus lebende, saure Muskeln haben (*du Bois*). Dies Alles zeigt, dass Säuerung und Starre von einander unabhängige Vorgänge sind, nur mit der Einschränkung, dass die Säuerung den Gerinnungsact begünstigt, seinen Eintritt beschleunigt. Demgemäss werden das Herz und im Leben tetanisirte Muskeln viel schneller starr, und künstlich gesäuerte Muskeln oder so behandeltes Plasma gerinnen sehr rasch.

Im späteren Verlaufe der Todtenstarre hat die Säuerung offenbar auch noch einen Einfluss: sie bewirkt vorzugsweise die Trübung der todtenstarren Muskeln, indem sie zur Ausscheidung von Kalialbuminat führt. Auch ist es wahrscheinlich, dass sie die erste Lösung der Starre bedingt durch Auflockerung oder Quellung des Gerinnsels. Die alte Meinung, dass die Lösung der Todtenstarre erst mit der Fäulniss (worunter man damals immer nur die ammoniakalische Zersetzung verstand) beginne, ist unrichtig, denn das Fleisch, welches wir essen und das man bis zur Herstellung einer zusagenden Weichheit liegen lässt, ist immer stark sauer. Dieselbe Consistenzveränderung beobachtet man übrigens auch beim Stehen des Muskelplasma's: noch lange bevor es aufhört sauer zu sein, zerfällt das geronnene Myosin wieder in lockere Flocken. Die Trübung der todtenstarren Muskeln ist ein Process, der in ihrem Serum abläuft, den man am Serum des Plasma's vom Frosch ganz ebenso beobachtet, wie an dem Safte möglichst frischen, d. h.

soeben todtenstarr gewordenen Fleisches der Säuger. Auch diese Flüssigkeit trübt sich unter Zunahme der Säure von zerlegtem Kalialbuminat. Hat man hingegen Fleischsaft aus älterem, gerade essbarem Fleische der Warmblüter, welches das Maximum seiner Säuerung erreicht hatte, dargestellt, so zeigt derselbe beim Stehen keine Trübung mehr. Seine Gerinnung erfolgt aber oft schon bei 35° C, weil er noch unzerlegtes Kalialbuminat in Lösung mit saurem phosphorsaurem Kali enthält, nämlich das Gemisch, welches bei so niederer Temperatur gerinnt. Nachsäuren mit irgend einer zugesetzten Säure fällt natürlich diesen Antheil ebenfalls. Die Versuche lehren zugleich, dass der Muskel niemals so viel Säure bildet, als nothwendig ist, um ausser der Umwandlung seines phosphorsauren Kali's in saures Salz, ausserdem noch alles in ihm enthaltene Kalialbuminat zu zerlegen.

Die Wärmestarre fällt endlich ebenfalls dem Muskelserum zu, und besteht unter gewöhnlichen Verhältnissen in zwei Vorgängen, einmal in der Coagulation des Lösungsgemisches von saurem Kaliphosphat und zweitens in der Coagulation eines eigenen Eiweisskörpers, desjenigen, der auch nach Neutralisation des Muskelserums noch bei ziemlich niederer Temperatur gerinnt. Für Froschmuskelserum beträgt die Temperatur, wie schon gezeigt, 45° C, im Fleischsafte (Muskelserum) der Säuger 49° C, in dem der Vögel etwa 50° C.

Beim Kochen des Muskels sind zwei Fälle zu unterscheiden. Der vorhin genannte, wobei der Muskel alkalisch bleibt, entspricht der Zerklüftung aller Albuminate in ein in der Hitze geronnenes Albumin und in einen löslich gebliebenen Antheil von Kalialbuminat, das nun auch bei weiterem Kochen gelöst bleibt. Ein so schnell gekochter lebender Muskel giebt beim Zerpressen eine stark opalisirende Flüssigkeit, welche durch Ansäuern mit Essigsäure schon in der Kälte so vollständig gefällt wird, dass nun auch kein durch Sieden aus dem sauren Filtrat mehr fällbarer Eiweisskörper übrig bleibt, so dass die saure, siedendheisse Lösung selbst mit Magnesiasulphat klar bleibt. Im andern Falle, wo man den lebenden Muskel langsam die Temperaturen von etwa + 15° C — 100° C durchmachen lässt, und damit die Entwickelung freier Fleischmilchsäure begünstigt, bilden sich nacheinander alle einzelnen Gerinnsel, zuerst das des Myosins, dann das der zwischen 40° und 50° C gerinnenden Körper, sowie des im sauren Kaliphosphat coagulirenden Kalialbuminats; und endlich das des Muskelserumeiweisses; bei 75° C angelangt wird also alles Eiweiss im Muskel coagulirt, und der nun abgepresste Fleischsaft ist kein Muskelserum mehr, sondern eiweissfreies Fleischextract. Der erstere von *du Bois-Reymond* herrührende interessante Versuch lehrt zugleich, dass durch plötzliches Kochen mindestens einer von den Generatoren der freien Fleischmilchsäure unwirksam werden muss.

Die Wiederbelebung todtenstarrer Muskeln. Wenn die Muskeln durch Absperren sämmtlicher Blutgefässe in den todtenstarren Zustand übergegangen sind, und bereits sauer reagiren, so stellt die Zufuhr

neuen arteriellen Blutes den flüssigen und erregbaren Zustand des Sarkolemminhaltes nicht wieder her, sondern der Muskel fault unter der erneuerten Blutcirculation sehr rasch, wobei er allerdings weich wird. Frühere Versuche, welche das Gegentheil erweisen sollten, sind nicht mit allen nöthigen Cautelen angestellt worden, namentlich fehlte eine genauere Feststellung des gänzlichen Verlustes der Erregbarkeit vor dem Zulassen des arteriellen Blutes. Immerhin haben aber jene älteren Versuche den wichtigen Nachweis geliefert, dass ein schon sehr heruntergekommener Muskel durch arterielles Blut wieder einen höheren Grad von Erregbarkeit erlangt. Nach *Preyer* ist indess auch ein wirklich todtenstarrer und schon nachgesäuerter Muskel noch rettbar, wenn man nämlich zwei Mittel zugleich anwendet: Man muss erstens das geronnene Myosin durch Zuführen einer 10 pCt. NaCl–Lösung wieder flüssig machen und zweitens arterielles Blut zuführen. Der Versuch gelingt bei Fröschen, denen zuvor durch Abbinden und Erwärmen eine todtenstarre Extremität erzeugt wird, an welcher auch die Säuerung zunächst zu constatiren ist. Hierauf wird durch Beseitigung der Ligatur wieder arterielles Blut zugelassen und der Schenkel zugleich in NaCl–Lösung gebadet. Die Muskeln werden dann wieder weich und durchsichtig, nehmen alkalische Reaction an und zucken auf den Reiz des erregten Nerven, sowie auf directen Reiz wieder.

Die Fleischflüssigkeit.

Fleischflüssigkeit wird das Muskelserum genannt im Verein mit allen in Wasser löslichen Bestandtheilen des Fleisches. Die wissenschaftliche Untersuchung dieses Muskelantheiles ist vorzugsweise *Liebig* zu danken.

Der Eiweisskörper des Muskelserums wurde schon oben gedacht. Hinzuzufügen ist nur, dass das filtrirte Wasserextract des Fleisches immer noch neben gewöhnlichem Eiweiss etwas Kalialbuminat und den dritten bei niederer Temperatur coagulirenden Eiweisskörper enthalten muss. Syntonin enthält dasselbe nie. Auch wenn die Fleischflüssigkeit aus ausgespritzten, blutfreien Muskeln stammt, enthält sie oft noch einige Substanzen, die den Eiweisskörpern vielleicht nahe stehen: es sind die Fermente des Fleisches.

Muskelfermente. Pepsin. *Brücke* zeigte, dass das Wasserextract des Fleisches etwas Pepsin enthält. Mittelst der oben bei der Magenverdauung angegebenen Methoden gelang es ihm, einen an 3 CaO PO_5 und an Cholesterin leicht haftenden Körper darzustellen, der mit verdünnten Säuren gemischt, Fibrin verdaute, wie Magensaft. Man nimmt vor der Hand an, das Muskelpepsin stamme aus dem Magen, werde vom Blute wieder resorbirt und zum kleinen Theile in den Muskeln abgelagert. Die Gegenwart dieses Fermentes in den Muskeln ist wichtig, weil sie vielleicht eine Eigenschaft nicht nur des Myosins, sondern aller Eiweisskörper des

Muskels erklärt, nämlich Die sehr rasch in Syntonin überzugehen. Zerhacktes Fleisch giebt mit HCl von 1 pMille, eben nur Syntonin und keine anderen Eiweisskörper. Da man weiss, dass die Wirkung des Pepsin-HCl immer mit der Syntoninbildung beginnt, so kommt die leichte Syntoninbildung aus jeglicher Eiweisssubstanz des Muskels vielleicht in der angedeuteten Weise zu Stande.

Blutfreie Muskeln enthalten auch ein zuckerbildendes Ferment wie der Speichel. *Dr. Piotrowsky* hat dasselbe vor Kurzem aus Hunde- und Kaninchenfleisch mittelst desselben Verfahrens, das *Cohnheim* beim Ptyalin befolgte, dargestellt. Dasselbe zeigte keine Eiweissreactionen, und wandelte Stärke, leichter noch Glycogen in Zucker um.

Hämoglobin, der Farbstoff des Fleisches. Vieler Thiere Muskeln sind gefärbt und wie *Kölliker* zuerst hervorhob, nicht von dem Blute ihrer Gefässe. Man braucht nur zu erwägen, dass manche Thiere mit rothem Blute, den Herzmuskel ausgenommen, farbloses oder kaum gefärbtes Fleisch haben, andere einzelne rothe und einzelne farblose Muskeln besitzen, um einzusehen, dass das Blut die Ursache der Fleischfarbe nicht sein könne. Dennoch ist der Muskelfarbstoff identisch mit dem, welcher die Blutkörperchen färbt. Bringt man das Zwerchfell eines durch injicirte Kochsalzlösung von Blut befreiten Kaninchens vor den Spalt des Spectralapparates, so sieht man die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins im Spectrum. Ein Extract der rothen Muskeln desselben Thieres verhält sich ferner ganz wie eine Hämoglobinlösung; es zeigt alle Farbenveränderungen mit H, CO_2, CO und mit reducirenden Agentien, wie jene, während das farblose Extract des ungefärbten M. Psoas keine der Absorptionserscheinungen des Hämoglobins auch unter keinerlei Zusatz erkennen lässt. Man hat zwar das Hämoglobin aus blutfreien Muskeln des Meerschweinchens, dessen Blut-Hämoglobin so leicht krystallisirt, nicht krystallinisch darstellen können, weil dieser Körper sich mit Fleischflüssigkeit versetzt in kleinen Mengen nicht so ausscheidet, allein es ist gelungen, wenigstens das salzsaure Hämatin nach der *Rollett*'schen Methode aus Muskelserum zu gewinnen. Dieses zusammen gehalten mit dem Spectralverhalten des Muskelserums genügt jedoch, um dem Hämoglobin seinen Platz als Muskelbestandtheil zu sichern und die Lichtabsorption farbiger noch lebender Muskeln beweist, dass dieser Farbstoff kein Zersetzungsproduct des Cadavers, sondern ein im contractilen Gewebe präexistirender Körper ist. Im lebenden Muskel ist das Hämoglobin ein Bestandtheil des Plasma's, nicht der Fleischprismen, weshalb auch ein gefärbter Muskel, so lange er lebt, abwechselnde röthliche (Plasma) und viel weniger gefärbte (den Fleischprismen entsprechende) Querstreifen aufweist. Im ganz frischen Muskel ist das Hämoglobin unzersetzt, im todten wird es vermuthlich der Säuerung wegen nach und nach verändert unter Bildung von Hämatin. Hiervon rührt die ins Bräunliche spielende Färbung des todten

Fleisches. Bei der Todtenstarre vertheilt sich das Hämoglobin diffus durch alle Theile des Muskels, und erst wenn sich das geronnene Myosin zusammenzuballen beginnt, bilden sich dunkler geröthete Stellen, welche Muskelserumtropfen einschliessen. Myosin, das aus gefärbten Muskeln mit NaCl dargestellt wurde, ist anfangs vom Hämoglobin gefärbt, giebt aber den Farbstoff sehr leicht an Wasser beim Auswaschen ab.

Die Muskeln der Leichen sind häufig sehr dunkel, weil sie reducirtes Hämoglobin enthalten, ihre Oberflächen hellen sich an der Luft dann auf, indem Oxyhämoglobin entsteht. Von der Luft abgeschlossen, werden die hellen Muskeln sehr bald wieder dunkel und, wie es scheint, schneller, wenn der Muskel noch erregbar ist, und zur Zuckung veranlasst wird. Die Anwesenheit des Hämoglobins bildet zugleich den Schlüssel für die Muskelfarbe nach CO-Vergiftungen, sowie für die Veränderungen der Farbe durch CO_2 und durch Schwefelwasserstoff. — Wird Muskelflüssigkeit auf etwa 65°C erhitzt, so coagulirt und zersetzt sich das Hämoglobin ganz allmählich. Das ist der Grund, weshalb das gefärbte, als Nahrung zubereitete Fleisch das blutige, rohe, ungahre Aussehen nicht eher verliert, als bis es längere Zeit durch alle Tiefen auf diese Temperatur erwärmt wurde. Andererseits rührt die Farblosigkeit der Fleischbrühe, und das graue Aussehen durchgekochten und stark gebratenen Fleisches von der vollständigen Coagulation und Zersetzung seines Hämoglobins her.

Fleischextract.

Nach der Entfernung alles coagulirbaren Eiweisses enthält die Fleischflüssigkeit noch einen peptonartigen Körper, der in der concentrirten Lösung leicht kenntlich ist an den oft erwähnten allgemeinen Eiweissreactionen. Wahrscheinlich variirt die Menge dieses Körpers bedeutend. Vor den hier weiter folgenden Angaben über die Zusammensetzung des Fleischextractes muss erwähnt werden, dass sich dieselben überall, wo nicht das Gegentheil besonders erwähnt wird, ausschliesslich auf todtenstarres, nachgesäuertes, also der Zersetzung überlassenes Fleisch beziehen. Die Beziehungen dieser Fleischchemie zur Muskelchemie werden stets besonders erörtert werden.

Die Untersuchung des eiweissfreien Fleischextracts geschieht entweder nach *Liebig*, indem man die Phosphate mit Barytwasser ausfällt, und aus dem Filtrate den Barytüberschuss während langsamen Eindampfens mit CO_2 entfernt, oder nach Methoden von *Neubauer*, *Scherer*, *Städeler* und *Strecker*, indem man hintereinander mit neutralem Bleiacetat, endlich mit essigsaurem Kupferoxyd oder essigsaurem Quecksilberoxyd ausfällt, die Metallniederschläge mit SH zersetzt, mit den Schwefelmetallen kocht und filtrirt, und die Filtrate möglichst rasch aber doch bei möglichst niederer Temperatur bis zur Ausscheidung oder Krystallisation der organischen Körper abdampft.

Mittelst dieser und anderer Methoden hat man aus dem Fleische verschiedener Thiere erhalten: Kreatin, Kreatinin, Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Taurin, Harnstoff, eine Anzahl nicht näher untersuchter stickstoffhaltiger Säuren, Inosinsäure etc.; dann stickstofffreie Körper: Fleischzucker, Inosit, Dextrin, Glycogen, Milchsäure, Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure. Bei der Darstellung aller dieser Körper kommt es sowohl der annähernden Schätzung wegen, wie auch im Interesse der Erlangung einigermassen ausreichender Mengen wesentlich an auf eine möglichst vollständige Extraction des Fleisches. Man würde die Muskeln mit siedendem Wasser ausziehen können, wenn nicht aus dem Bindegewebe so viel Leim entstünde, dass die Abscheidung der meisten Stoffe unmöglich wird. Auch sofortige Extraction bei 50° ist nicht zu empfehlen, da sich in der sauren Flüssigkeit schon bei so niederer Temperatur Leim bilden kann. Am zweckmässigsten ist es, das sehr fein gehackte Fleisch erst 24 Stunden in der Kälte mit dem gleichen Volumen Wasser zu behandeln, dann abzupressen und den viel weniger sauren Rückstand hierauf zwei Mal mit Wasser von 55° C längere Zeit zu erwärmen. Der Fleischklumpen nimmt dann wegen beginnender Coagulation und Auspressung des Flüssigen beträchtlich an Volumen ab, und man ist ziemlich sicher, besonders nach gutem Pressen, die Masse vollständig zu erschöpfen. Die Extraction des Fleisches mit warmem Weingeist bietet nur für beschränkte Zwecke Vortheile.

Das **Kreatin** $C_8H_9N_3O_4 + 2$ aq. wird von keinem der angegebenen Fällungsmittel niedergeschlagen. Nach *Neubauer* gewinnt man es am zweckmässigsten durch genaue Ausfällung der Phosphate des Fleischextracts mit Bleiessig, wenn nöthig Entbleien des Filtrats mit SH und vorsichtiges Eindampfen bis zur Krystallisation beim Erkalten. Die Kreatinkrystalle werden durch Abgiessen von der Mutterlauge getrennt, diese mit dem 2—3fachen Volumen Alkohol von 88 pCt. versetzt, wobei sich das suspendirte Kreatin gut absetzt, und die Hauptkrystallmasse mit Hülfe des abfiltrirenden Alkohols auf dasselbe Filter gebracht. Ist dieses gewogen, so lässt sich annähernd der Procentgehalt des Fleisches an Kreatin bestimmen. *Neubauer* erhielt aus Rindfleisch bis 0,232 pCt. Anfangs sind die Kreatinkrystalle gelb, durch Umkrystallisiren erhält man es jedoch in farblosen, stark glänzenden, durchsichtigen, schiefen, rhombischen Säulen. Bei 100° werden dieselben matt, weisslich unter Verlust von 12,17 pCt. Krystallwasser.



Kreatin.

Beim Erhitzen mit Säuren, und bei längerem Erwärmen mit Wasser verliert das Kreatin 2 At. Constitutionswasser und geht in Kreatinin über.

$$\underset{\text{Kreatin.}}{C_8H_9N_3O_4} = \underset{\text{Kreatinin.}}{C_8H_7N_3O_2} + 2\,HO.$$

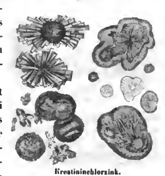
Das Kreatinin reagirt stark alkalisch, schmeckt etwa wie verdünntes Ammoniak, ist viel leichter löslich als das Kreatin, und krystallisirt beim Abdampfen in schiefen rhombischen Säulen. Es ist wahrscheinlich mit dem Kreatin isomorph. Jedoch sind die Abstumpfungen der Winkel bei der Krystallisation immerhin charakteristisch. Da der Körper so leicht aus dem vorigen entsteht, so ist es schwer zu entscheiden, ob er im Muskel vorkommt. Bei raschem Eindampfen pflegt man nur Kreatin aus dem Fleische zu bekommen. *Neubauer* und *Nawrocky* erhielten nach der angegebenen Methode nur Kreatin, *Sarokin*, der lebende Muskeln sogleich in siedenden absoluten Alkohol warf, um etwaige langsame Zersetzungen auszuschliessen, erhielt jedoch bei Verarbeitung des Extractes nach der *Neubauer*'schen Methode immer etwas Kreatinin.



Kreatinin.

Falls die Mutterlauge des Kreatins überhaupt Kreatinin enthält, stellt man dasselbe sehr leicht dar durch Zusatz von etwas in Alkohol gelösten Zinkchlorid, welches sehr schwer lösliches Kreatinin-Chlorzink $C_8H_7N_3O_2$ Zn Cl in kugeligen, aus Krystallaggregaten gebildeten Körnern ausscheidet. Durch Kochen mit frischgefälltem Bleioxydhydrat erhält man daraus Chlorblei, Zinkoxyd und freies Kreatinin.

Salzsaures Kreatinin $C_8H_7N_3O_2HCl$ bildet sich schon beim Kochen mit NH_4Cl, wobei das Kreatinin Ammoniak austreibt. Das Salz bildet in Wasser sehr leicht lösliche rhombische Prismen und Tafeln. Mit Chlorzink giebt dasselbe die obige zum Nachweise des Kreatinins oft dienende Zinkverbindung **nicht**. Durch Zusatz von essigsaurem Natron aber entsteht dieselbe.



Kreatininchlorzink.

Kreatin oder Kreatinin kommen nur in zwei thierischen Geweben vor, nämlich im contractilen und im nervösen. Keiner dieser Körper ist jemals

in einer Drüse aufgefunden. Das Blut und der Harn enthalten jedoch kleine Mengen davon.

Vom grössten Interesse wird das Kreatin durch seine von *Liebig* entdeckte Zersetzung. Es liefert nämlich entweder das schliessliche Endproduct stickstoffhaltiger Nahrung und N-haltiger Gewebsbestandtheile, welches der Thierkörper erzeugt, nämlich den Harnstoff, und einen zweiten Körper, der zum Glycocoll der Galle in naher Beziehung steht, das Sarkosin, oder Oxalsäure und einen Körper, welcher in naher Beziehung steht zum Guanin, zum Xanthin, Hypoxanthin und der Harnsäure: das Methyluramin. Alle Zersetzungen des Kreatin leiten also zu Körpern, welche schon in thierischen Organismen aufgefunden sind, und welche entweder als Endproducte des Stoffwechsels ausgeschieden werden oder doch dem endlichen Uebergange in Harnstoff verfallen. Auch künstlich ist die Zersetzung jener intermediären Stoffe, bis zum Harnstoff möglich.

Beim Kochen des Kreatins mit Barythydrat entwickelt sich NH_3 und kohlensaurer Baryt scheidet sich aus. Das Filtrat enthält dann Sarkosin. Die CO_2-Bildung und NH_3-Entwicklung rührt zunächst her von der Zersetzung des ausserdem entstandenen Harnstoffs. Um diesen zu erhalten muss die Zersetzung zeitig unterbrochen werden. Die Bildung der beiden Zersetzungsproducte geschieht in folgender Weise:

$$\underset{\text{Kreatin.}}{C_8H_9N_3O_4} + H_2O_2 = \underset{\text{Sarkosin.}}{C_6H_7NO_4} + \underset{\text{Harnstoff.}}{C_2H_4N_2O_2}.$$

Das Sarkosin wurde, trotz zahlreicher darauf gerichteter Versuche, noch niemals im Fleische gefunden. Man erhält es nur aus dem Kreatin oder synthetisch. Kreatin wird in heiss gesättigter Lösung mit der 10fachen Menge Barythydrat versetzt, und einige Minuten gekocht, vom kohlensauren Baryt abfiltrirt, aus dem Filtrate der Barytüberschuss mit verdünnter Schwefelsäure gefällt, das neue, saure Filtrat eingedunstet und mit Alkohol der Harnstoff sowie die Schwefelsäure entfernt. Was zurückbleibt ist schwefelsaures Sarkosin.


Schwefelsaures Sarkosin.

Durch Zersetzen dieses Salzes mit kohlensaurem Baryt, wird das reine Sarkosin in Krystallen der beistehenden Form erhalten.


Sarkosin.

Die Krystalle sind leicht löslich

in Wasser, weniger in Alkohol, in Aether unlöslich. Sie sind flüchtig und ohne Zersetzung sublimirbar. Mit Säuren und mit Salzen bildet das Sarkosin schön krystallisirende Verbindungen, mit Platinchlorid das leicht lösliche $C_6H_7NO_4 . HCl . PtCl_2 + 2$ aq.

Das Sarkosin $C_6H_7NO_4$ ist isomer mit dem Milchsäureamid, dem Urethan und dem Alanin (Amidopropionsäure), einem Körper, der von *Strecker* aus Aldehydammoniak, Blausäure und Chlorwasserstoff künstlich dargestellt wurde. Da das Alanin bei Behandlung mit NO_3 zerfällt in N, HO und Milchsäure, so hat man lange die Hoffnung gehegt, in dem Sarkosin eine Quelle für die Milchsäure des Fleisches zu finden. Allein das Sarkosin giebt bei dieser Zersetzung wahrscheinlich Glycolsäure (Oxyessigsäure); mit Natronkalk erhitzt liefert es ausserdem Methylamin. *Volhard* hat nun gezeigt, dass das Sarkosin Methylglycocoll ist, da es aus Monochloressigsäure und Methylamin, so entsteht. wie das Glycocoll aus jener Säure und Ammoniak gebildet wird.

$$\left.\begin{matrix} C_4H_2ClO_2 \\ H \end{matrix}\right\} O_2 + \left.\begin{matrix} C_2H_3 \\ H \\ H \end{matrix}\right\} N = \left.\begin{matrix} C_4H_2(C_2H_4N)O_2 \\ H \end{matrix}\right\} O_2 + \left.\begin{matrix} H \\ Cl \end{matrix}\right\}$$

Monochloressigsäure. Methylamin. Sarkosin.

Das Sarkosin ist demnach eine Amidosäure = Methylamidoessigsäure.

Kreatin mit Quecksilberoxyd gekocht oder auch mit Blei, oder Mangansuperoxyd und Schwefelsäure oxydirt, zerfällt in Oxalsäure und Methyluramin.

$$C_8H_9N_3O_4 + 4\,O = C_4H_7N_3 + C_4H_2O_8$$

Kreatin Methyluramin Oxalsäure.

Bei der Bereitung des Sarkosins aus Kreatin erhielt schon *Liebig* als Nebenproduct eine Säure, welche später wieder von *Dessaignes* durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Kreatinin gewonnen wurde, nämlich die Methylparabansäure $C_8H_4N_2O_6$.

Die Gleichung $C_8H_9N_3O_4 + 4\,O = C_8H_4N_2O_6 + NH_3 + 2\,HO$ giebt jedoch nur das Endresultat des Processes an; in Wirklichkeit entsteht zuvor eine Base, die erst bei der Zerlegung durch HCl, in Salmiak, Oxalsäure und Methylparabansäure übergeht.

Das Kreatin liefert endlich beim Erhitzen mit Natronkalk neben NH_3 sogleich Methylamin. Dasselbe geschieht durch Oxydation mit übermangansaurem Kali.

Die Zersetzungsproducte des Kreatin sind demnach Methylverbindungen.

Nämlich: Methyluramin,
Methylamin,
Methylirtes Glycocoll (Sarkosin),
Methylparabansäure,
und Oxalsäure, Harnstoff oder Ammoniak.

Von besonderem Interesse sind das Methyluramin und die Methylparabansäure wegen ihrer Beziehungen zum Guanin und zur Harnsäure. Indem der erstere Körper als methylirtes Guanidin aufzufassen ist schliesst sich derselbe den Zersetzungsproducten des Guanins an, während sich der zweite sowohl denen des Guanins wie denen der Harnsäure anreiht.

Guanin mit Salzsäure und chlorsaurem Kali oxydirt giebt nämlich Guanidin und Parabansäure (*Strecker*).

$$\underset{\text{Guanin}}{C_{10}H_5N_5O_2} + 2\,HO + 6O = \underset{\text{Parabansäure}}{C_6H_2N_2O_6} + \underset{\text{Guanidin}}{C_2H_5N_3} + 2\ (CO_2)$$

und das Guanidin, das letzthin von *A. W. Hofmann* synthetisch aus Chlorpikrin und NH_3 dargestellt wurde, liefert wiederum Harnstoff und Ammoniak.

$$\underset{\text{Guanidin}}{C_2H_5N_3} + 2\,HO = \underset{\text{Harnstoff.}}{C_2H_4N_2O_2} + NH_3$$

Die Parabansäure endlich, welche auch aus Harnsäure durch Oxydation erhalten wird, zerfällt ihrerseits wiederum zu Oxalursäure, Oxalsäure und Harnstoff.

Ob das Guanin im Fleische vorkomme ist noch zweifelhaft. Harnsäure wurde dagegen öfter von *Liebig* gefunden. Die Säure fällt mit dem Barytniederschlage aus der eiweissfreien Fleischflüssigkeit als schwer lösliches Baryturat nieder.

Der Harnstoff wurde so wenig wie das Sarkosin bisher im Fleische der Säugethiere aufgefunden. Auffälligerweise hat man ihn aber in ziemlich bedeutender Menge in den Muskeln der Plagiostomen nachgewiesen, immerhin ein Wink ihn in den Säugermuskeln unter besonderen Verhältnissen wieder nachzuspüren. In menschlichen Muskeln wurde der Harnstoff nur bei Choleraleichen und nach Urämie gefunden. Auch bei nephrotomirten Hunden oder nach Unterbindung der Ureteren tritt er in den Muskeln auf (*Oppler*).

Nach den angeführten Zersetzungsweisen betrachtet *Kekulé* Kreatin und Kreatinin als gemischte Amide von Methylalkohol, der Glycolsäure und der Kohlensäure, das Kreatin als eine Aminsäure, das Kreatinin als ein Triamid.

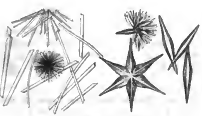
Kreatin.	Kreatinin.
$\left.\begin{matrix} \left.\begin{matrix} C_2 \\ C_2 H_3 \end{matrix}\right\} N_3 \\ \left.\begin{matrix} C_4 H_2 O_2 \\ H_4 \end{matrix}\right\} O_2 \end{matrix}\right.$	$\left.\begin{matrix} C_2 \\ C_2 H_3 \\ C_4 H_2 O_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_3$

Nach *Neubauer's* Methode wurden folgende Kreatinmengen im Fleische gefunden:

Rindfleisch	0,170	0,232	pCt.	*Neubauer.*
Schweinefleisch	0,209	—	,,	
Kalbfleisch	0,182	—	,,	
Hammelfleisch	0,189	—	,,	
Froschfleisch	0,386	0,388	,,	*Nawrocki.*
	0,210	0,240	,,	*Sarokin.*

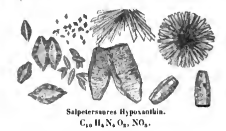
Aus jedem Fleisch erhält man durch Kochen der Mutterlauge des Kreatins mit essigsaurem Kupferoxyd, wie *Strecker* gefunden, einen bräunlich flockigen Niederschlag, der Hypoxanthin enthält.

Das **Hypoxanthin** $C_{10} H_4 N_4 O_2$ (Syn. Sarkin. *Strecker*) wurde von *Scherer* zuerst im Safte der Milz, dann im Herzmuskel und endlich von *Strecker* als allgemeiner Muskelbestandtheil entdeckt. Man wird gut thun den Namen Sarkin wieder aufzugeben und für Körper aufzusparen, welche gewiss noch im Fleische zukünftig entdeckt werden. Der von dem Entdecker des Hypoxanthins gewählte Name empfiehlt sich überdies aus Gründen, die unten erörtert werden, noch besonders. Aus der Kupferfällung wird das Hypoxanthin erhalten, indem man dieselbe in heisser Salpetersäure löst, und mit Silbernitrat salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd, einen sehr schwer löslichen Körper, fällt. Denselben wäscht man mit Wasser aus, kocht mit Salpetersäure, worin er sich löst, während das Chlorsilber zurückbleibt. Beim Erkalten scheiden sich aus der heiss filtrirten Lösung sogleich Krystalle des genannten Silbersalzes in rein weissen, flockigen Massen aus, und zwar so vollständig, dass in der abfiltrirten, kalten Säure nur Spuren gelöst bleiben.



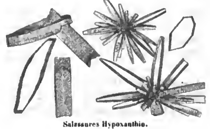
Salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd.
$C_{10} H_4 N_4 O_2, AgO, NO_5$.

Werden die Krystalle dieses Salzes in Wasser suspendirt mit SH zersetzt, so scheidet sich Schwefelsilber ab, und die heiss zu filtrirende völlig farblose Lösung setzt beim Abdampfen in kleinen weissen Körnern krystallisirtes salpetersaures Hypoxanthin ab.



Salpetersaures Hypoxanthin.
$C_{10} H_4 N_4 O_2, NO_5$.

Dies Salz in heissem Wasser gelöst, und mit NH_3 schwach alkalisirt liefert beim Erkalten eine Trübung von reinem Hypoxanthin. Dasselbe zeigt unter dem Mikroskope unverkennbar krystallinische Körnchen (niemals Nadeln, wie öfter behauptet worden). In verdünnter Salzsäure (1 HCl und 5HO) löst sich dasselbe sehr leicht, um beim Concentriren oft ziemlich grosse, nadelförmige Krystalle des salzsauren Hypoxanthin zu bilden.



Salzsaures Hypoxanthin.
$C_{10} H_4 N_4 O_2$, HCl.

Das Hypoxanthin wird von 300 Theilen kalten, von 76 Theilen siedenden Wassers gelöst.

Das Hypoxanthin wird nach diesem Verfahren nur rein, nämlich frei von Xanthin erhalten, wenn die Fleischflüssigkeit zuvor mit basischem Bleiacetat und Ammoniak ausgefällt wurde. Etwaiger Ueberschuss des Bleisalzes ist für die Fällung mit essigsaurem Kupferoxyd nicht hinderlich. Der Kupferniederschlag ist nur durch kochendes Wasser gründlich zu waschen.

Xanthin $C_{10} H_4 N_4 O_4$. Wurde zuerst von *Prout* als Bestandtheil seltener Harnsteine unter dem Namen Xanthicoxyd beschrieben. Nachdem der Körper später von *Liebig* und *Wöhler*, die ihn ebenfalls in einem Harnstein fan-

den, genauer untersucht worden, wurde er von *Städeler* im Fleische entdeckt. Auch im Pancreas und in der Leber ist er gefunden worden, von *Scherer* und *Strecker* auch im normalen Harn. Aus dem Fleische erhielt ihn *Städeler* durch Extraction mit warmem Spiritus und Wasser. Das so gewonnene Extract wurde nach dem Abdestilliren des Alkohols von Eiweissflocken befreit, mit neutralem Bleiacetat ausgefällt, das Filtrat eingeengt und mit basischem Bleiacetat behandelt. In diesem Niederschlage sind, wenn er in concentrirter Lösung entstand und wenn derselbe lange genug mit der Flüssigkeit in Berührung war, etwa $^2/_3$ des Xanthins enthalten. Aus dem Filtrate wird durch Kochen mit essigsaurem Quecksilberoxyd dann der letzte Antheil vollständig gefällt. Durch basisch-essigsaures Bleioxyd und NH_3 fällt indessen alles Xanthin (ohne Hypoxanthin) aus dem Fleischextracte aus.

Die Metallniederschläge mit SH zersetzt, geben an viel kochendes Wasser das Xanthin ab, das sich beim Einengen in gelblichen Krusten ausscheidet. Aus diesem rohen Präparate wird der Körper reiner gewonnen durch Auflösen in Salpetersäure, Versetzen mit Silbernitrat, wodurch eine Fällung von krystallinischem Silberdoppelsalz entsteht, und Umkrystallisiren des Salzes aus heisser Salpetersäure. Da das salpetersaure Xanthinsilberoxyd leichter löslich ist als das entsprechende Salz des Hypoxanthins, so muss die Lösung etwas eingedampft werden. Das weitere Verfahren ist wie beim Hypoxanthin.

Das Xanthin ist löslich in Ammoniak, woraus es sich nach langsamer Verdunstung in undeutlichen Krystallblättchen ausscheidet. In Kali gelöst, wird es durch einen CO_2-Strom wieder niedergeschlagen. Ammoniakalische Lösungen werden durch Bleiessig vollständig gefällt. 1 Th. Xanthin löst sich erst in etwa 14500 Th. HO von 16° C., in etwa 1400 Th. siedenden Wassers. Diese wässrigen Lösungen bleiben in der Kälte mit essigsaurem Kupferoxyd klar, bei 100° scheidet sich dagegen eine Kupferverbindung in graubraunen Flocken aus. Ammoniakalische Lösungen des Xanthins reduciren Silbersalze beim Kochen. (*Hoppe.*)

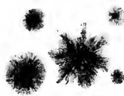
Salzsaures Xanthin bildet sich durch Lösen des Xanthins in heisser HCl und Abdampfen. Die sich ausscheidenden mikroskopischen Krystalle sind ziemlich charakteristisch.


Salzsaures Xanthin.


Salpetersaures Xanthin.

Salpetersaures Xanthin wird nach demselben Verfahren unter Anwendung von Salpetersäure erhalten, oder auch durch Behandeln der

Silberverbindung mit SH, Entfernen des Schwefelsilbers und schwaches Eindampfen des Filtrats.


Salpetersaures Xanthin-Silberoxyd.

Das salpetersaure Xanthin mit Silbernitrat erhitzt liefert das oben erwähnte Salz immer nur in sehr feinen Krystallen, welche leicht von den entsprechenden des Hypoxanthins zu unterscheiden sind.

Mit ammoniakalischer Silberoxydlösung gekocht liefert das Salz eine flockige, weisse, nicht krystallinische Fällung von Xanthinsilberoxyd. $C_{10}H_4N_4O_4$ 2 AgO.

Das Xanthin kann nach *Strecker's* Entdeckung künstlich dargestellt werden sowohl aus Guanin, wie aus dem Hypoxanthin. Die Aufführung der empirischen Formeln aller hier genannter Körper zeigt sogleich sehr einfache Beziehungen derselben zu einander.

Harnsäure $C_{10}H_4N_4O_6$
Xanthin $C_{10}H_4N_4O_4$
Hypoxanthin $C_{10}H_4N_4O_2$
Guanin $C_{10}H_5N_5O_2$.

Wenn auch die drei ersteren Körper den Anschein verschiedener Oxydationsstufen eines und desselben Körpers gewähren, so ist doch ein näherer chemischer Zusammenhang zwischen der Harnsäure und den übrigen noch nicht aufgedeckt. Das Xanthin, Hypoxanthin und Guanin zeigen indess völlig identische Reactionen, so dass mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die nämlichen Zersetzungsproducte zu schliessen ist.

Zur künstlichen Darstellung des Xanthins wird Hypoxanthin oder Guanin in kochender, starker Salpetersäure gelöst, und so lange mit salpetrigsaurem Kali erhitzt, bis sich viel rothe Dämpfe entwickeln. Durch Zusatz von viel Wasser zur rothgelben Flüssigkeit fällt ein gelber Nitrokörper, der mit Wasser ausgewaschen, in kochendem NH_3 gelöst mit Eisenvitriol direct zu Xanthin reducirt wird, wenn man so viel hinzufügt, dass schliesslich schwarzes Eisenoxydnloxyd niederfällt. Die abfiltrirte, stark ammoniakalische Lösung hinterlässt das Xanthin beim Verdunsten.

Xanthin, Hypoxanthin und Guanin lösen sich in warmer reiner Salpetersäure ohne Gasentwicklung, und hinterlassen bei vorsichtigem Abdampfen farblose salpetersaure Verbindungen (Unterscheidung von der Harnsäure). Nimmt man zu dem Versuche aber rauchende Salpetersäure, oder dampft man auf einer Porzellanschale in so hoher Temperatur ab, dass sich die Salpetersäure zersetzen kann, so hinterbleibt ein citronengelber Rückstand, der durch Spuren von Ammoniak etwas tiefer gelb, durch Natron tief orange bis feuerroth gefärbt wird. Diese letztere Flüssigkeit weiter erhitzt, wird

besonders an den Rändern schön purpurroth, endlich farblos. Offenbar wird bei dieser Probe, die beim Hypoxanthin und Guanin nur auf die Bildung des Nitrokörpers hinausgeht, aus welchem das Xanthin durch Reduction zu gewinnen ist, eine Reihe gemeinsamer Zersetzungsproducte erhalten. Zur Unterscheidung der Körper von der Harnsäure sowie von den meisten andern Stoffen ist die Probe sehr brauchbar, welcher von den drei Körpern aber zugegen ist, lässt sich mittelst derselben nicht entscheiden.

Die Trennung des Xanthins vom Hypoxanthin geschicht entweder durch Bleiessig in ammoniakalischer Lösung, wodurch nur das erstere gefällt wird, oder durch Lösen der Körper in Kali und Einleiten von CO_2, wodurch fast nur Xanthin ausgeschieden wird. Die Trennung mittelst verdünnter HCl oder auch mittelst unzureichender Mengen heissen Wassers ist nicht zu empfehlen, weil sich das Xanthin leichter zu lösen scheint, wenn Hypoxanthin zugegen ist. Elementaranalyse und Beobachtung der Silbernitratverbindungen, sowie der salz- und salpetersauren Salze geben schliesslich die Entscheidung.

In den Muskeln kommen nur äusserst geringe Mengen von Xanthin und Hypoxanthin vor, und der letztere Körper überwiegt immer den ersteren. Ihre Gesammtmenge beträgt im Hundefleische etwa 0,25, im Ochsenfleische 0,15 p. Mille.

Taurin, früher nur als Bestandtheil der Muskeln der Mollusken betrachtet, wo es an Stelle des Kreatins vorkommen sollte, wurde neuerdings von *Limpricht* im Fleische junger Pferde und im Fischfleische gefunden. Da das Taurin durch kein Metallsalz niedergeschlagen wird, so kann man es nach der Ausfällung des Fleischextractes mit Blei-, Kupfer- und Quecksilbersalzen aus dem letzten Filtrate darstellen, in dem man die überschüssigen Metalle mit SH fällt, und die zuletzt erhaltene Flüssigkeit nach dem Eindampfen durch Alkalizusatz zur Krystallisation bringt.

Inosinsäure, ($C_{10}H_6N_2O_{10}$, HO) von *Liebig* im Fleische entdeckt, bildet eine syrupöse, in Alkohol amorph und fest werdende Masse. Die Säure röthet Lackmus, schmeckt nach Fleischbrühe und zersetzt sich leicht. Mit Baryt und Alkalien bildet sie krystallisirende Salze. Nach *Liebig* spricht die Zusammensetzung der Säure dafür, dass auch sie als Zersetzungsproduct Harnstoff (vielleicht neben Essigsäure und Oxalsäure) liefern könne.

Krystallisirende Barytsalze von der Zusammensetzung $C_{13}H_{17}Ba_2N_5O_{14}$? und $C_{10}H_{14}Ba_2N_4O_{11}$? erhielt *Limpricht* aus dem Fleische der Plötzen, Häringe und Knorpelfische. Die entsprechenden Säuren sind indess noch nicht genauer untersucht.

Stickstofffreie Körper aus dem Fleische.

Der Rückstand der Fleischflüssigkeit enthält nach Entfernung der vorgenannten Körper noch eine bedeutende Menge Stickstoff; ausser einem unbestimmbaren Syrup hat man jedoch bis jetzt keine wohl definirten stickstoffhaltigen Stoffe daraus gewinnen können. Stickstofffreie Körper sind dagegen in grösserer Zahl daraus gewonnen und zwar 1) Säuren und 2) eine Reihe zu den Kohlenhydraten zählender Stoffe.

Die Säuren des Fleisches.

Nachdem schon *Berzelius* gezeigt hatte, dass das Fleischextract eine nicht flüchtige, organische, in Aether lösliche Säure enthalte, entdeckte *Liebig*, dass dieselbe Milchsäure sei. In der Zusammensetzung und der empirischen Formel nach, mit der aus Zucker durch Gährung erhaltenen und mit der Säure saurer Milch übereinstimmend, zeigte dieselbe jedoch gewisse Unterschiede, die zur Aufstellung einer besonderen Fleischmilchsäure nöthigten.

Die **Paramilchsäure** oder **Fleischmilchsäure** $C_6H_6O_6$ wird aus dem von Kreatin befreiten Fleischextracte gewonnen durch Extraction mit verdünnter Schwefelsäure und Aether, Abgiessen der klaren ätherischen Lösung, Verdunsten und Sättigen des schmierigen Rückstandes mit kohlensaurem Kalk in der Siedhitze, Filtriren, Fällung des Kalkes mit einer unzureichenden Menge Oxalsäure, Abdampfen und abermaliges Extrahiren mit Aether. Nach dem Verdunsten des Aethers bleibt die Paramilchsäure als ziemlich farblose, syrupöse Flüssigkeit zurück.

Nach *Scherer* wird der in Alkohol lösliche Theil des Fleischextracts mit verdünnter Schwefelsäure destillirt, um die flüchtigen Säuren zu entfernen, der Rückstand etwa mit dem 8fachen Volum starken Alkohols 36—48h stehen gelassen, die von den ausgeschiedenen schwefelsauren Salzen filtrirte Flüssigkeit bis zu mässiger Concentration eingedunstet, mit Kalkmilch erhitzt und dann ganz zur Trockne gebracht; dieser Rückstand mit heissem Wasser übergossen und heiss filtrirt giebt eine Lösung, aus der CO_2 den überschüssigen Kalk entfernt, während der milchsaure Kalk nach dem Eindampfen der klaren Flüssigkeit ziemlich rein zurückbleibt. Man löst denselben in Alkohol, und setzt so lange Aether zu, bis sich das Kalklactat in weissen Körnchen ausscheidet. Zur Gewinnung der hieraus mit Oxalsäure oder Schwefelsäure abgeschiedenen Milchsäure ist es nach *Lehmann* sehr zweckmässig, dieselbe zuvor mit Bleioxydhydrat in das Bleisalz zu verwandeln, dieses in Alkohol zu lösen, mit SH zu zersetzen, nach dem Verdunsten

der alkoholischen Milchsäurelösung mit Aether aufzunehmen, und wieder zu verdunsten. Die Paramilchsäure weicht nur darin von der gewöhnlichen Milchsäure ab, dass ihre Salze meist andere Mengen Krystallwasser enthalten und dem entsprechend bei anderen Temperaturen wasserfrei werden. Sie ist, wie jene eine syrupöse, kaum gelblich gefärbte, intensiv saure Flüssigkeit von 1,215 spec. Gew., die auch in der strengsten Kälte flüssig bleibt. Nur mit Wasserdämpfen verflüchtigt sie sich etwas. Concentrirt treibt sie die flüchtigen Säuren, auch Mineralsäuren aus deren Salzen aus. Bei 130° C. verliert sie Wasser und verwandelt sich in eine gelbe, amorphe, in Wasser unlösliche, in Alkohol und Aether lösliche Masse, die Dilactylsäure oder Milchsäureanhydrid.

$$2\left(\left.\begin{matrix}C_6H_4O_2{}''\\H_2\end{matrix}\right\} O_4\right) = \left.\begin{matrix}C_6H_4O_2{}''\\C_6H_4O_2{}''\\H_2\end{matrix}\right\} O_6 + H_2O_2$$

Milchsäure. Dilactylsäure.

Die Dilactylsäure nimmt mit kaltem Wasser behandelt allmählich, mit heissem sogleich Wasser auf unter Zurückverwandlung in Milchsäure.

Bei 250° zersetzt sich die Milchsäure: CO_2, CO und etwas Aldehyd entweichen nebst einer durch Destillation zu gewinnenden, zu weissen festen Massen erstarrenden Substanz, Lactid oder Lactyloxyd.

$$\left.\begin{matrix}C_6H_4O_2{}''\\H_2\end{matrix}\right\} O_4 = C_6H_4O_2{}''.\ O_2 + H_2O_2.$$

Milchsäure. Lactid.

Zum Vergleiche der Paramilchsäure mit der Milchsäure mögen die folgenden Angaben über die Zusammensetzung ihrer Salze dienen.

	Gewöhnliche Milchsäure.	Fleischmilchsäure. Paramilchsäure.
Kalksalz.	$C_6H_5CaO_6 + 5$ aq. löslich in 9,5 Th.	$C_6H_5CaO_6 + 4$ aq. 12,5 Th. kalten Wassers, aus wässriger Lösung mit 4, aus alkoholischer mit 5 Aeq. Krystallwasser krystallisirend.
Zinksalz.	$C_6H_5ZnO_6 + 3$ aq. löslich in 58 Th. kalten, in 6 Th. heissen Wassers, verliert bei 100° C. das HO rasch.	$C_6H_5CaO_6 + 2$ aq. 5,7 Th. kalten, 2,88 Th. kochenden Wassers, verliert bei 100° C. sehr langsam das HO.

Wie *Strecker* gefunden, wird auch die Paramilchsäure bei etwa 140° unter Wasserverlust in Anhydrid verwandelt, nämlich in Dilactylsäure. Diese mit Wasser wieder in Milchsäure übergeführt, liefert keine Paramilchsäure mehr, sondern die gewöhnliche Säure, deren Kalk- und Zinksalz nicht abweicht von den Salzen der durch Gährung aus dem Milchzucker erhaltenen Säure.

Die Milchsäuren sind zweiatomig aber einbasisch, so dass die meisten ihrer Salze der Formel $\left.\begin{matrix}C_6H_4O_2)'' \\ H.M\end{matrix}\right\} O_4$ entsprechen. Dieselben reagiren neutral. Man kennt jedoch ein Zinnsalz der Milchsäure in welchem 2H–Aequivalente durch 2 Aeq. Zinn vertreten sind $= \left.\begin{matrix}(C_6H_4O_2)'' \\ Sn_2\end{matrix}\right\} O_4$.

Die künstliche Darstellung der Milchsäuren hat zugleich die Ursachen ihrer merkwürdigen Verschiedenheit aufgedeckt. *Strecker* erhielt die Säure zuerst aus dem von ihm künstlich dargestellten Alanin, nämlich aus der Amidopropionsäure.

$$\underset{\text{Aldehyd.}}{C_4H_4O_2} + \underset{\text{Blausäure.}}{C_2NH} + H_2O_2 = \underset{\text{Alanin.}}{C_6H_7NO_4}.$$

$$\underset{\text{Alanin}}{2(C_6H_7NO_4)} + N_2O_6 = 2(C_6H_6O_6) + 4N + H_2O_2.$$
und salpetrige Säure geben Milchsäure.

Später sind noch viele andere Methoden der künstlichen Darstellung gefunden worden. *Wurtz* erhielt die Säure durch directe Oxydation des Propylglycol's unter Vermittlung von Platinschwarz.

$$\underset{\text{Propylglycol.}}{C_6H_8O_4} + O_4 = \underset{\text{Milchsäure.}}{C_6H_6O_6} + H_2O_2.$$

Monochlorpropionsaures Silberoxyd zerfällt beim Kochen mit Wasser in Chlorsilber und Milchsäure.

Während *Wislicenus* aus Aldehyd und Ameisensäure gewöhnliche Milchsäure erhielt,

$$\underset{\text{Aldehyd.}}{C_4H_4O_2} + \underset{\text{Ameisensäure.}}{C_2H_2O_4} = \underset{\text{Milchsäure.}}{C_6H_6O_6}.$$

indem er Acetaldehyd (gewöhnlichen Aldehyd) auf das Nitril der Ameisensäure (= Cyanwasserstoff) einwirken liess,

$$C_4H_4O_2 + C_2NH + HCl + 4HO = NH_4Cl + \underset{\text{gewöhnliche Milchsäure}}{\left.\begin{matrix}H \\ (C_2O_2.\ C_4H_4)'' \\ H\end{matrix}\right\} O_4}.$$

bekam er durch Zersetzung von Monocyanwasserstoff–Glycol mit alkoholischer Kalilösung die Para– oder Fleischmilchsäure.

$$\underset{\text{Monocyanwasserstoff-Glycol.}}{\left.\begin{matrix}(C_4H_4)'' \\ H\end{matrix}\right\} \begin{matrix}O_2 \\ C_2N\end{matrix}} + NaHO_2 + 2HO = NH_3 + \underset{\text{Paramilchsaures Natron.}}{\left.\begin{matrix}H \\ (C_2O_2.\ C_4H_4)'' \\ Na\end{matrix}\right\} O_4}.$$

Da nun die Milchsäure bei der trocknen Destillation und Lactidbildung, sowie auch beim Erwärmen mit Schwefelsäure neben CO_2, CO und Aldehyd entwickelt, so lag der Gedanke nahe, das Lactyl $(C_6H_4O_2)''$ wie andere Radicale, z. B. das Acetyl aus der Vereinigung von Kohlenoxyd und einem Kohlenwasserstoff entstanden zu denken, also $(C_6H_4O_2)'' = (C_2O_2 . C_4H_4)''$. Die Paramilchsäure kann nur synthetisch dargestellt werden aus dem Glycol, das dem Kohlenwasserstoffe Aethylen C_4H_4 entspricht, während man zur gewöhnlichen Milchsäure nur gelangt beim Ausgange vom Aldehyd, das dem isomeren Kohlenwasserstoffe Aethyliden C_4H_4 entspricht.

Die Milchsäure steht, wie schon die Synthese aus dem Propylglycol lehrt, in einfachem Zusammenhange mit der Propionsäure, sie ist die Oxypropionsäure. In der That hat *Lautemann* auch gezeigt, dass man durch Reduction der Milchsäure mit Iodwasserstoff Propionsäure erhält.

Es wurde oben mehrfach hervorgehoben, dass nur der todtenstorre oder angestrengt arbeitende Muskel souer reagire, der frische, noch zuckungsfähige, vor dem Tode geruhte Muskel dagegen nicht. Von besonderem Interesse würde es demnach sein, zu wissen ob der todte oder tetanisirte Muskel allein Milchsäure enthalte. Die zweite Möglichkeit welche vorliegt, ist die, dass der saure Muskel neben Lactaten allein freie Milchsäure, der andere nur Lactate enthalte. Von der bekannten Erfahrung *du Bois*' über die Reaction der Muskeln ausgehend, haben *Borszczow* und *Folwarczny* frische Ochsenherzen auf ihren Gehalt an Milchsäure oder an Lactaten geprüft, jedoch mit ganz verschiedenem Resultat. Der erstere fand für das Herzfleisch etwa 8 p. Mille Milchsäurehydrat, natürlich als Lactat, der Andere weder freie Milchsäure noch Lactate. In beiden Fällen hatten die frischen Herzen neutrale Reaction. Da das Herz ein beständig arbeitender Muskel ist, so dürfte sich kein Fleisch zu dieser Untersuchung weniger eignen, als gerade dieses. Man weiss, doss das Herz öfter noch zuckend schon sauer reagirt, weiss ferner, dass es rascher todtenstarr wird als andere Muskeln und auch rascher säuert. Ist nun die Milchsäure erst ein nachträgliches Product, so kommt es in dem alkalischen Muskel nach dem Tode zunächst nur zur neutralen Reaction, wenn selbst schon Milchsäure vorhanden ist. Es dürfte ferner schwer sein, Muskeln von Warmblütern, wenn auch in Streifen zerschnitten, und besonders die des Herzens, durch Einlegen in Alkohol in allen Tiefen sofort an der Nachsäuerung zu verhindern. Da diese Methode zunächst angewendet wurde, so gestatten also *Borszczow's* Versuche keinen Schluss auf das Vorkommen der Milchsäure in alkalischen und ruhenden Muskeln. Erwähnt mag schliesslich uoch werden, dass die Entstehung der freien Milchsäure im Muskel schwerlich onders, als durch eine Zunahme der absoluten Menge der Milchsäure erklärt werden kann, denn wenn sie in ganzer Menge im alkalischen Muskel schon als milchsaures Salz vorhanden wäre, so würde es der Neubildung irgend einer zweiten Säure bedürfen, welche die Milchsäure in

Freiheit setzte. Da man aus dem Muskel sonst nur Säuren gewonnen hat, welche schwerlich gerade die Milchsäure aus ihren Salzen austreiben, so bleibt nur eine Annahme übrig: Selbst bei Gegenwart von Lactaten im alkalischen Muskel muss noch neue Milchsäure entstehen, wenn der Muskel sauer werden soll.

Man könnte denken, der alkalische Muskel enthalte Milchsäure und das stark alkalisch reagirende Kreatinin, während sich bei der Säuerung das neutrale Kreatin bilde. Allein *Sarokin* hat gezeigt, dass auch im alkalischen, mit heissem absoluten Alkohol aus einzelnen zuckenden Muskeln sofort hergestellten Fleischextracte immer überwiegend Kreatin enthalten ist.

Da die Säuerung des Muskels verhindert wird durch plötzliche Einwirkung von Alkohol auf alle Fasern und durch plötzliches Erhitzen auf 100° C., so wird die Entstehung der Paramilchsäure aus irgend einem Kohlenhydrate durch fermentative Processe höchst wahrscheinlich; mit einem Worte die Fleischsäuerung scheint der Milchsäuerung analog zu sein. Das unbehinderte Eintreten der Fleischsäuerung unter Abschluss der Atmosphäre (*du Bois*) widerspricht dem nur scheinbar, denn auch bei der Milch handelt es sich nicht um den Luftzutritt, sondern um den Zutritt von organisirten Fermenten mit der Luft. Was aber ein mikroskopischer Organismus, wie das *Pasteur*'sche Milchsäureferment vermag, wird man dem complicirten Apparate, welchen der Muskel repräsentirt, nicht sogleich absprechen können. Da man die Milchsäure als einen Bestandtheil des Blutes kennt, so steht auch der Annahme nichts im Wege, dass die während des Lebens in den Muskeln bei deren Arbeit gebildete Säure als Lactat ins Blut übergehe.

Essigsäure, Ameisensäure und Buttersäure erhielt *Scherer* aus dem durch Kochen vom Eiweiss befreiten, dann mit Baryt ausgefällten Fleischextracte, als er die Kreatinmutterlauge mit Schwefelsäure destillirte. Das Auftreten der Säuren im Destillate ist nicht zu bezweifeln, ob sie aber Bestandtheile des Fleisches seien, ist sehr zweifelhaft, weil *Hoppe* gerade diese Säuren als Zersetzungsproducte des Hämoglobins nachgewiesen hat. *Scherer* untersuchte aber nur bluthaltige Muskeln. Würde selbst das Blut durch Injectionen entfernt, so bliebe noch das Hämoglobin der Muskelfasern zurück. Zunächst müssten also jetzt nur farblose und ausgespritzte Muskeln auf diese Säuren untersucht werden. Empfehlenswerth würde es sein, ferner nicht mit Schwefelsäure, sondern mit Weinsteinsäure die Austreibung der fraglichen flüchtigen Säuren vorzunehmen.

Nach *Sczelkow* ist die Menge der genannten flüchtigen Säuren in tetanisirten Muskeln geringer als in geruhten. Bei den ersteren betrug das Gewicht ihrer Barytsalze 0,1208 pCt., bei den letzteren 0,2058 pCt. In gelähmten Muskeln, wo sie sich hätten anhäufen müssen, wenn sie durch die Muskelthätigkeit verbraucht werden, betrugen sie jedoch nur 0,0970 pCt., im andern tetanisirten Schenkel des nämlichen Thieres 0,1114 pCt. Für die

von *Sczelkow* versuchte Erklärung des Umstandes, dass der Muskel dem Blute viel weniger O entzieht, als er demselben in Form von CO_2 zurückgiebt, sind diese Thatsachen nicht zu verwenden, und bei wirklich constanter Abnahme der flüchtigen Säure im tetanisirten Muskel würde das Resultat in diesem Sinne nur nutzbar werden, wenn dieselbe ausschliesslich Ameisensäure wäre.

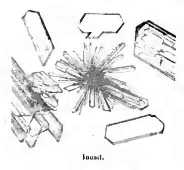
Aus den Beobachtungen *Ranke's* geht hervor, dass die Gesammtmenge freier Säuren in jedem Muskel bei der Todtenstarre immer ein bestimmtes Maximum erreicht. In Froschmuskeln ist dasselbe = 0,141 % (auf die Sättigungscapacität der Schwefelsäure für Natron bezogen), bei Katzenmuskeln = 0,272, bei Kaninchen = 0,225, beim Schweinefleisch = 0,192 pCt. Sind die Muskeln aber am ganzen Thiere vor dem Tode tetanisirt worden, so ist das Säuremaximum geringer, beim Frosche etwa = 0,06 pCt.

Der **Fleischzucker.** Blutfreie Muskeln aller Thiere enthalten, wie *Meissner* entdeckte, stets Zucker. Der Fleischzucker wird gewonnen durch Fällung des eiweissfreien Fleischextracts mit neutralem Bleiacetat, Zusatz von wenig Ammoniak zum Filtrate und Fällung dieses mit Bleiessig. Der Niederschlag mit etwas ammoniakalischem Wasser gewaschen, ausgepresst, in wenig Wasser suspendirt und mit SH zersetzt, giebt den Zucker an das Wasser ab. Dieses bis zur Syrupsconsistenz verdunstet mit Sand zerrieben und mit Weingeist von 90 pCt. 24 Stunden unter öfterem Umschütteln bei mässiger Wärme stehen gelassen, liefert zunächst eine alkoholische Zuckerlösung, aus welcher sich durch einige Tropfen alkoholischer Kalilösung Zuckerkali ausscheidet. Man lässt die Mischung zu dem Ende 24 Stunden in der Kälte stehen, giesst den Alkohol ab, wäscht die an den Glaswänden befindliche Zuckerverbindung mit Alkohol ab, löst in Wasser und filtrirt. Die alkalische Lösung wird sofort mit Schwefelsäure genau neutralisirt wieder verdunstet, und mit Alkohol von Neuem aufgenommen, der dann den Zucker in Form eines ziemlich reinen Syrups hinterlässt. Unterschiede dieses Zuckers vom Traubenzucker und dem Leberzucker (s. diesen) des Glycogens sind bis jetzt noch nicht bekannt. Nur gelang es bis jetzt nicht, seine Verbindung mit NaCl zu krystallisiren. Seine Menge im Fleische beträgt 1—2 p.Mill. Natürlich enthält die Methode der Darstellung keine Garantie, dass der Zucker im Muskel präexistirte. Wenn der Muskel nämlich irgend welche glycogene Substanzen enthält, so kann die geringe Menge Fleischzucker sehr leicht aus diesen stammen. Wie *Meissner* fand, ist das Auftreten des Fleischzuckers ganz unabhängig von etwaigem Zuckergehalte der Nahrung, da er auch bei einer 8 Tage ausschliesslich mit entzuckertem Fleische gefütterten Katze nachzuweisen war. Auch dem Blute ist er nicht zuzuschreiben, nachdem ihn *Meissner* in ausgespritzten Muskeln gefunden.

Inosit. (Syn. Muskelzucker). $C_{12}H_{12}O_{12} + 4$ aq. von *Scherer* zuerst im Herzfleische entdeckt, später auch im Hunde- und Pferdefleische aufge-

funden, ist wahrscheinlich ein constanter Muskelbestandtheil. Man erhält ihn aus dem vom neutralen Bleiniederschlage erhaltenen Filtrate durch längeres Kochen mit Bleiessig und Zerlegen des Niederschlages mit SH, Ausziehen mit Wasser und Abdampfen. In der Regel krystallisirt der Inosit jedoch aus der entstehenden braunen, syrupösen Masse nicht aus. Man mischt dieselbe deshalb mit dem doppelten bis vierfachen Volumen heissen Alkohols, filtrirt noch heiss ab, und lässt erkalten. Falls sich der Inosit auch dann noch nicht in Krystallgruppen absetzt, mischt man etwas Aether zu, wodurch die Krystallisation alsbald erfolgt.

Der Inosit bildet farblose oft mehrere Linien lange Rhomboëder, die anfangs durchsichtig sind, an der Luft aber bald verwittern und undurchsichtig milchweiss werden. Aus wässeriger Lösung krystallisirt er, falls er rein ist, leicht in kleinen mikroskopischen Mengen aus. — Getrocknet schmilzt er erst bei 210° und erstarrt beim Erkalten zu feinen Nadeln. In Wasser löst er sich leicht, dagegen ist er in Weingeist viel schwerer löslich, als irgend ein bekannter Zucker. Er schmeckt sehr schwach süss, ist ohne Einfluss auf die Ebene polarisirter Lichtstrahlen, reducirt weder Wismuth noch Kupferoxyd, noch Silbersalze in alkalischer Lösung. Wie Zucker mit der *Trommer*'schen Probe behandelt, löst er das Kupferoxydhydrat nur zu lasurblauer auch beim Sieden unveränderlicher Lösung auf. Durch Kochen mit Säuren und Alkalien erleidet der Inosit keine Veränderung, die letzteren färben ihn nicht einmal gelb. Nur durch heisse concentrirte Salpetersäure geht er in Nitroinosit über, einen in Alkohol löslichen, Silber- und Kupferoxydsalze reducirenden Körper.


Inosit.

Wird eine Spur Inosit auf einer Porzellanschale mit Salpetersäure abgedampft, dann mit Chlorcalcium befeuchtet und wieder eingedampft, so bleibt eine eigenthümlich rosenrothe Masse zurück. (*Scherer's* Inositprobe.) Man kann sehr kleine Mengen des Körpers mittelst dieser Reaction entdecken.

Der Inosit zeigt mit Hefe und wenig Säure versetzt niemals Anzeichen alkoholischer Gährung. Dagegen liefert er beim Stehen mit Kreide und faulenden Eiweisskörpern Milchsäure.

Ausschliesslicher Muskelbestandtheil ist der Inosit nicht, denn er kommt auch in der Leber, Milz, Lunge, den Nieren und im Gehirn vor, und wie es scheint, in einigen dieser Organe in weit grösserer Menge als im Fleische. Dennoch ist er kein normaler Bestandtheil des Harns. Auch viele Pflanzen

enthalten diesen merkwürdigen Zucker, besonders die grünen Bohnen (Phaseolus vulgaris). Es ist noch nicht bekannt, ob die aus dem Inosit durch Gährung entstehende Milchsäure Paramilchsäure oder die gewöhnliche Säure ist.

Das Glycogen, in allen Eigenschaften mit dem Leberglycogen übereinstimmend, wurde von *Bernard* und dem Verf. in allen embryonalen Muskeln, in den Muskeln neugeborener Thiere von *M'Donnel* aufgefunden. Zuweilen kommt es auch im Fleische erwachsener Thiere (Frosch, Kaninchen), in kleinen Mengen vor.

Dextrin stellten *Limpricht* und *Scherer* aus dem Pferdefleische dar. Ersterer erhielt es jedoch nur aus dem Fleische junger Thiere, und zwar in colossaler Menge (400 Grms. aus 200 Pfd. Fleisch). Das Dextrin schied sich nach der Krystallisation des Kreatins in gallertigen und häutigen Massen aus, die durch Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol leicht gereinigt wurden. Der Körper verhält sich genau wie das oben (s. Leber) beschriebene Glycogendextrin. Es bleibt abzuwarten, ob man im sofort gekochten Fleische junger Pferde auch Dextrin finden wird. Höchst wahrscheinlich entstammte der *Limpricht*'sche Körper dem Glycogen, aus dem er unter Einwirkung der Muskel- und Blutfermente bei der Extraction mit kaltem oder lauem Wasser sehr leicht entstehen konnte. Das Fleisch junger Kaninchen giebt wenigstens nach dem *Limpricht*'schen Verfahren bearbeitet auch Dextrin, physiologisch frisch untersucht aber nur Glycogen. Sehr wichtig ist *Limpricht's* Angabe, dass das Fleischdextrin mit Kreide und Käse in Gährung gebracht, keine Fleischmilchsäure, sondern gewöhnliche Milchsäure liefert.

Mit den angegebenen Körpern ist die Reihe der bis jetzt bekannten organischen Fleischbestandtheile erschöpft. Summiren wir jedoch die Gewichte aller einzelnen Körper (die Eiweisssubstanzen ausgenommen) gut gerechnet, so kommen auf 1000 Grms. Fleisch etwa 2 Grms. dieser sog. Extractivstoffe. Das Extract enthält aber mindestens 12 Grms. organischer Stoffe, wir kennen also nur $1/6$ vom Gewichte der organischen Stoffe des Fleischextracts.

Salze des Fleischextracts. Der feste Rückstand eiweissfreier aber leimhaltiger Fleischbrühe enthält 82,2 pCt. Asche. 100 Th. dieser Asche enthalten nach *Keller*:

PO_5	26,27.
Cl	8,63.
Ka	9,40.
SO_3	3,59.
KaO	40,10.
$2\,CaO\,PO_5$	3,06.
$2\,MgO\,PO_5$	5,76.
$2\,Fe_2O_3PO_5$	0,57.

Die Asche reagirt also stark sauer, und besteht überwiegend aus saurem phosphorsaurem Kali.

Der Fleischrückstand.

Da man bis jetzt eigentlich nie die Stoffe des Muskelserums und des Muskelkuchens, wie ein ausgepresster todtenstarrer Muskel genannt werden könnte, gesondert untersucht hat, sondern immer nur mit Wasser ausgekochtes Fleisch und das Wasserextract, so würde es sehr gewagt sein, die im Letzteren gebundenen chemischen Körper ohne Weiteres als Bestandtheile des Muskelserums anzusehen. Die Fleischanalyse steht etwa auf dem Standpuncte einer Blutanalyse, welche auf die Isolirung des Serums oder Plasma's keine Rücksicht nehmen wollte, sondern diesem auch noch das Wasserextract der Blutkörperchen zuzählen würde. Der mit Wasser völlig erschöpfte Fleischkuchen kann natürlich nur die in Wasser ganz unlöslichen Körper enthalten, während das Wasserextract freilich nur lösliche Stoffe enthält, aber unter diesen gewiss auch solche, die im Muskel nicht gelöst sind, sondern zu den festen Bestandtheilen der Fleischprismen zählen. Unter den völlig unlöslichen kennt man ausser den geronnenen Eiweisskörpern noch das Fett, Substanzen der Muskelkerne und das Sarkolemma.

Das **Fett** scheint in den Muskeln stets frei, nicht verseift vorzukommen, und constant vorhanden zu sein. Soweit es in Körnchen und Tropfen auftritt, ist es mikroskopisch nicht zu übersehen, aber die Frage ist immer nur die, ob alle Körnchen, die man sieht, auch Fett seien. Da die Histologie dieser Frage gegenüber eine bereits historisch geheiligte Leichtfertigkeit bewiesen hat, so kann es nicht Wunder nehmen, wenn gleich die ersten Versuche quantitativer Fettbestimmung sog. fettig metamorphosirter Muskeln (des Herzens), in denen das Mikroskop scheinbar ungeheuren Fettreichthum dargethan, gerade das entgegengesetzte Resultat, Verminderung des Fetts gegenüber den normalen Herzmuskeln ergeben haben. Normale Muskeln geben nach dem Trocknen, Befeuchten mit absolutem Alkohol und Behandlung mit Aether immer Fett an den Letzteren ab. Man kann sich auch überzeugen, dass die körnigen Muskelfasern des Frosches, welche constant bei den gesündesten Thieren, besonders im Winter massenhaft vorkommen, durch die obige Behandlung theilweise schwinden, theilweise sehr merklich an Glanz verlieren, während sie allen das Fett nicht lösenden Mitteln widerstehen. Das Zurückbleiben nicht mehr glänzender Körnchen an Stelle der vorher glänzenden beweist zugleich, dass ein Theil jener Körnchen Fett enthält, aber nicht ausschliesslich daraus besteht. Als ein gutes Reagens für feinkörniges Fett im Muskelinneren ist die Osmiumsäure (OsO_4) zu empfehlen, welche in verdünnter wässeriger Lösung angewendet, alle Fetttheilchen und fetthaltigen Körnchen intensiv braun färbt, während anders zusammen-

gesetzte Körnchen davon zur selben Zeit nur strohgelb tingirt werden. In den Froschmuskeln tritt die braune Färbung in der Regel sehr deutlich auf an den grösseren eckigen Körnchen, welche mit starker Vergrösserung unzweifelhafte krystallinische Structur erkennen lassen. Bei manchen Fischen, z. B. beim Lachs ist der Muskelfaserinhalt im Winter ausserordentlich fettreich und in dem Fette ist zugleich der Farbstoff gelöst, der dem Fleische vor der Laichzeit die schön rothe Farbe ertheilt. Nach *Valenciennes* Beobachtung geht dieser Farbstoff mit dem Fette in Aether über, und zur Zeit, wo die Muskeln erblassen, erscheinen beide Körper (Acide salmonique) im Laich.

In normalen menschlichen Herzen beträgt der Fettgehalt der trockenen Muskelsubstanz nach *Böttcher* 7,24—12,91 pCt. in fettig degenerirten nur 10—11,38 pCt., bei vorgeschrittener Degeneration wurden freilich auch bis 16,73% gefunden.

Die **Kerne** des Muskels widerstehen verdünnter HCl sehr lange, verdünnten Alkalien weniger. Im lebenden Muskel sind sie prall, und von ganz klarem Inhalte erfüllt. Erst wenn der Muskel säuert oder Säure zugesetzt wird, schrumpfen sie unter Bildung körniger Niederschläge (Mucin?) im Innern.

Das Sarkolemm widersteht weder Alkalien noch Säuren so sehr, wie man früher gemeint hat. Da es auch durch Magensaft allmählich gelöst wird, so kann es mit dem elastischen Gewebe nicht identisch sein. Das Sarkolemma zu den Eiweisssubstanzen zu rechnen, liegt ebenfalls kein Grund vor, seit *Kölliker* gezeigt hat, dass es mit NO_5 gekocht nach Ammoniakzusatz nicht gelb wird.

Die **Salze** des ausgekochten Fleischrückstandes wurden von *Keller* untersucht. Merkwürdiger Weise enthält die Asche dieses Antheiles noch ein in Wasser lösliches Salz, nämlich phosphorsaures Kali, das folglich an irgend einen unlöslichen organischen Körper gekettet sein muss. Chloride enthält das ausgelaugte Fleisch dagegen nie. Die Gesammtmenge der Asche des unlöslichen Fleisches beträgt 17,8 pCt., deren procentische Zusammensetzung folgende ist:

PO_5 — 38,40.
KaO — 26,89.
$2\ CaO\ PO_5$ — 9,34.
$2\ MgO\ PO_5$ — 16,83.
$2\ Fe_2O_3\ PO_5$ — 8,02.

Das Gesammtfleisch des Rindes hat nach *Lehmann's* Zusammenstellungen etwa folgende Zusammensetzung:

Wasser	74,0 — 80,0.
feste Bestandtheile	26,0 — 20,0.
In Wasser unlösliche geronnene Eiweisskörper (Myosin), Sarkolemma, Kerne, Gefässe und elastische Fasern	15,4 — 17,7.
Glutin	0,6 — 1,9.
Kalialbuminat, bei 45° gerinnender Eiweisskörper und Serumeiweiss	2,2 — 3,0.
Kreatin	0,07— 0,14.
Fett	1,5 — 2,30.
Milchsäure	1,5 — 2,30.
Phosphorsäure	0,66— 0,70.
Kali	0,50— 0,54.
Natron	0,07— 0,09.
Chlornatrium	0,04— 0,09.
Kalk	0,02— 0,03.
Magnesia	0,04— 0,05.

Physiologische Function des Muskels.

Die physiologisch-chemische Untersuchung des Muskels kann nur die Aufklärung seiner physiologischen Function zum Zweck haben. Die Letztere ist eine doppelte: Der Muskel ist für einen ungeheuren Theil der Thierwelt vornehmstes Nahrungsmittel, und zweitens ist er der Hauptarbeiter im ganzen Reiche organisirter Wesen.

Der ruhende und der thätige Muskel.

Zwei Zustände sind uns am lebenden Muskel bekannt: der ruhende und der thätige. Bei der Thätigkeit wird der Muskel kürzer und in demselben Maasse dicker. Jede einzelne Scheibe der Fleischprismen wird dabei dünner (flacher) unter Zunahme ihrer Peripherie, und da die einzelnen Scheiben ferner selbst näher aneinander rücken, so wird auch die isotrope, flüssige Substanz von derselben Raumveränderung betroffen. Mittel, welche diesen Contractionsvorgang der Muskelfaser auslösen, heissen Reize. Nach früheren Annahmen sollte es nur Einen Muskelreiz geben, nämlich den erregten Zustand seines Nerven. Wenn auch der räthselhafte Zustand am Verknüpfungsapparate der motorischen Nervenfaser mit der Muskelfaser im Gesammtorganismus fast immer der eigentliche Muskelreiz ist, so hat doch die Erfahrung

gelehrt, dass zahllose andere künstliche Reize den Muskel ebenfalls zur Contraction veranlassen können. Diese Eigenschaft des Muskels auf noch andere Reize, als die seines erregten Nerven zu reagiren, wird schlechtweg als seine Irritabilität bezeichnet.

Der Erfolg jeder Reizung ist zunächst die Contraction der vom Reize direct getroffenen Stelle, hierauf folgt aber, so lange der Muskel keine Leichenveränderung erlitten, eine weitere Contraction aller seiner Schichten, die bis zum entgegengesetzten Ende des Sarkolemmainhaltes fortläuft. Jede contrahirte Muskelscheibe oder jeder thätige Querschnitt der Faser wird zum Reize für seine Nachbarn. Trifft der Reiz die Mitte einer Faser, so pflanzen sich die Contractionen nach beiden Enden hin divergirend fort. Unter normalen Verhältnissen ist der Vorgang dann beendet, wenn die Contraction die Enden der Faser erreicht hat.

Ausser elektrischen, thermischen und mechanischen Reizen kennen wir eine grosse Anzahl chemischer Muskelreize. Voraussichtlich sind in erster Linie alle chemischen Körper als Muskelreize zu betrachten, welche irgend eine sichtbare Veränderung am Muskelplasma erzeugen. In dieser Hinsicht wäre dann also zunächst zu untersuchen die erregende Wirkung derjenigen Stoffe, welche die Gerinnung des Muskelplasma beschleunigen. Aeusserst verdünnte Säuren, von denen wir wissen, dass sie das Myosin erst ausfällen und dann sogleich unter Umwandlung in Syntonin wieder lösen, zeigen nun diese Wirkung in der That und zwar meist in Verdünnungen von 1—5 pMill. Man sieht, dass solche Säuren, z. B. HCl von 0,1 pCt. eine lebende Muskelfaser sogleich weiss und undurchsichtig machen, weil sie das Myosin fest ausscheiden, gleich darauf aber wieder äusserst durchsichtig, weil der ausgeschiedene Körper sich sofort wieder löst. Ein Froschmuskel mit seinem nackten Querschnitte auf eine so verdünnte Säure gebracht, zuckt augenblicklich und pflanzt den Contractionsprocess, seiner Leitungsfähigkeit zufolge, bis an das entgegengesetzte Ende fort. — Sehr verdünnte Alkalien, sowie Ammoniak, von denen wir wissen, dass sie ebenfalls zunächst das Myosin ausscheiden, wenn sie es auch blitzschnell wieder lösen, wirken ebenso. Metallsalze und die neutralen Salze der Alkalien haben die nämliche reizende Wirkung, letztere jedoch, und das ist charakteristisch, nur in solchen Concentrationen, welche das Myosin anfangs zur Ausscheidung bringen, wenn sie es auch hernach wieder lösen. NaCl z. B. wirkt in niederen Concentrationen, die mit Muskelplasma ohne Gerinnung mischbar sind, auch nicht oder kaum erregend auf den Muskelquerschnitt. Endlich wirkt selbst reines Wasser, welches Muskelplasma coagulirt, ebenfalls als Erreger, wenn auch erst nach längerer Berührung (*v. Wittich*).

Man wird wohl nicht irre gehen, wenn man sich vorstellt, dass der Reiz zunächst immer eine chemische Veränderung an der contractilen Substanz erzeugt, dass die Contraction dann als eine aus chemischen Processen

hervorgehende Bewegung folgt, und dass endlich jeder einmal contrahirte Abschnitt zugleich Stoffe erzeugt, welche wiederum als Erreger für den folgenden in Wirkung treten. Nur so namentlich wird die verhältnissmässige Langsamkeit der Reizfortpflanzung im Muskel erklärlich.

Durch Reize zur Contraction gebracht, hebt ein Froschmuskel von $^1/_5$ Grm. Gewicht und kaum $^1/_2$ Cub. Cent. Volumen mit Leichtigkeit ein Gewicht von 500 Grms., das ist das Tausendfache seines eigenen Gewichtes, um $^1/_2$ Ctm. Der Muskel stellt demnach die wunderbar vollkommenste Kraftmaschine dar, welche wir kennen. Die Function des Muskels ist also unter Umständen »äussere Arbeit« und an diese ist unvermeidlich geknüpft ein Verlust von Spannkräften, von chemischer Anziehung. Während der Arbeit müssen im Muskel chemische Processe vorgehen. Da auch der Blutfreie ausgeschnittene Muskel die Arbeit verrichtet, so trifft der chemische Umsatz seine eigene Substanz, der Muskel muss nach der Arbeit andere chemische Zusammensetzung haben, als vorher, es muss ein »Stoffverbrauch« stattfinden. Da es indessen keinen eigentlichen Stoffverbrauch giebt, sondern unter dieser Bezeichnung immer nur chemische Umsetzungen verstanden werden, so heisst dies, im Muskel müsse während der Arbeit »Stoffwechsel« Platz greifen. Wenn aber der Stoffwechsel im Muskel beruht auf dem Umsatze chemischer Spannkräfte in lebendige Kraft, d. i. in Arbeit oder Wärme, so müssen complicirte chemische Muskelbestandtheile, in welchen die meisten Spannkräfte vorräthig sind, zerfallen in einfachere, die eine geringere Summe chemischer, d. i. Spannkräfte repräsentiren.

Was uns ferner nöthigt, die sämmtlichen Vorgänge im thätigen Muskel auf chemische Processe zurückzuführen, ist der Umstand, dass der Muskel gegen einen und denselben Reiz sehr bald die Reaction versagt, dass er, wie man sagt, ermüdet. Wenn wir ihm dagegen Ruhe gönnen, so stellt sich seine Erregbarkeit bis zu einer gewissen Grenze in derselben Höhe wieder her, wir finden, dass eine Restitution stattgefunden. Dies Alles wäre ohne chemische Processe unmöglich. Durch *J. Ranke* wurde nun zuerst nachgewiesen, dass die Ermüdung des Muskels künstlich erzeugt werden kann, ohne voraufgehende Reizung mittelst Zufuhr einiger der Stoffe, die wir als Erzeugnisse der Muskelarbeit kennen, und dass andererseits ein durch Reize zur Arbeitsleistung gebrachter und ermüdeter Muskel sich in dem Maasse wieder erholt, als ihm die chemischen Producte der Arbeit entzogen werden. Hierauf beruht z. B. die merkwürdige Thatsache, dass ein Frosch, der durch Vergiftung mit Strychnin am Tetanus erliegt, und dessen Muskeln dabei schon so weit ermüdet sind, dass das noch im Rückenmark vorhandene, tetanisirend wirkende Gift keine Krämpfe mehr auslöst, sogleich von Neuem in Tetanus verfällt, wenn man das mit Producten der tetanischen Muskeln beladene Blut durch Verblutung ausfliessen lässt. Hierauf beruht dann auch eine zweite Wiederkehr des Tetanus, wenn das zum zweiten Male er-

müdete und verblutete Thier mit einer den Muskeln unschädlichen NaCl-Lösung von $\frac{1}{2}$ pCt. ausgespritzt wird.

Den Stoffwechsel des Muskels zu untersuchen, sind zwei Methoden eingeschlagen: Die erste von *Helmholtz* gewählte vergleicht die chemische Zusammensetzung des ruhenden und des arbeitenden Muskels, die zweite von *Lehmann* zuerst befolgte, vergleicht die Ausscheidungen eines ganzen, ruhenden (d. h. über ein gewisses Maass annähernd constant bleibender Arbeit nicht hinausgehenden) Organismus mit seinen Ausscheidungen nach verrichteter äusserer Arbeit. Beide Methoden können sich zur Controle verbinden und sie werden in dem Augenblicke das Ziel erreichen, wo die Fehlerquellen in beiden gleich gross sein werden. Ein etwas directeres Verfahren, als das Letztere, steht zwischen beiden Methoden, indem es auf der vergleichenden Untersuchung des arteriellen Blutes mit dem venösen ruhender oder arbeitender Muskeln beruht.

Da ein Muskel sehr verschiedene äussere Arbeit zu verrichten scheint, je nachdem er bei der Contraction ein Gewicht hebt oder nicht, oder je nachdem er während der Zuckung mit grossen oder kleinen Gewichten belastet wird, so dürfte vorausgesetzt werden, dass auch der Umsatz chemischer Spannkräfte hiervon abhängig sei. Dabei ist indessen zuvor zu berücksichtigen, dass der Muskel nach *Helmholtz*' Entdeckung noch eine andere Arbeit unter der Form von Wärme verrichtet, deren Grösse nach neueren Untersuchungen *Heidenhain's* bis zu einem gewissen Grade abhängig zu sein scheint von der jeweiligen Grösse der andern Arbeit, so nämlich, dass der zuckende Muskel sich um so mehr erwärmt, je weniger Gewicht er zu heben bekommt. Die erwartete Summirung mechanischer Arbeitsleistung und Wärmeproduction zu einer constanten Summe konnte bei diesen Versuchen jedoch nicht constatirt werden, vielmehr zeigte sich, dass die Summe mit steigender Belastung zunahm. Die Summe der lebendigen Kräfte, welche der Muskel bei der Thätigkeit entwickelt, ist also abhängig von der Belastung, und mithin auch von seiner Spannung, was mit andern Worten so viel heisst, dass auch das dehnende Gewicht am Muskel Arbeit leisten könne.

E. du Bois-Reymond wies zuerst einen Unterschied in der chemischen Zusammensetzung ruhender und arbeitender Muskeln nach, indem er zeigte, dass durch Tetanisiren die alkalische Reaction in die saure umschlage. Dass die saure Reaction herrühre von gebildeter Milchsäure, kann jetzt nicht mehr bezweifelt werden, und da diese Säure auch ohne Tetanus beim Absterben des ruhenden Muskels auftritt, so folgt, dass während des Tetanus ähnliche Zersetzungen im Muskel vorgehen, wie in der Ruhe nach dem Tode. *Heidenhain* hat nun gezeigt, dass die Säurebildung im Muskel abhängig ist von der geleisteten mechanischen Arbeit. Zu dem Ende wurden Froschmuskeln mit einer Mischung von Lackmustinctur und concentrirter Kochsalzlösung extrahirt, und die Wirkung auf die Farbe untersucht. Lebende Muskeln rasch in sol-

chen Lösungen zerkleinert färben entsprechend ihrer amphichromatischen Reaction sowohl die blaue wie die rothe Tinctur. Wird jedoch von zwei Wadenmuskeln der eine öfter gereizt, so röthet er die blaue Tinctur stets mehr und bläut die rothe immer weniger, als der andere, nicht gereizte. Dieselben Unterschiede zeigen sich nun, wenn bei gleicher Reizung aber ungleicher Spannung die Muskeln verschiedene Arbeit leisten. Ist z. B. der eine Muskel nicht belastet, der andere mit 100—150 Grms., so producirt der Letztere mehr Säure. Dasselbe geschieht beim Strychnintetanus, wenn der eine Muskel durch Sehnendurchschneidung entspannt, der andere mittelst der Sehne oder noch mit einem Gewichte gespannt wird. Jedoch nimmt die Säurebildung bei steigender Belastung nur bis zu einer gewissen Grenze zu, und kann sogar später wieder sinken. Beim Froschgastrocnemius tritt das Maximum der freien Säuren bei 200—300 Grms. Belostung auf (nach Reizung mit einzelnen Inductionsschlägen), nach dem Tetanisiren erst bei 300—400 Grms. Die Unterschiede zwischen beiden Muskeln fallen übrigens um so geringer aus, je stärker dieselben vorher in der Ruhe belastet wurden; bei zu starker Belastung kann sich das Verhältniss selbst umkehren.

Uebereinstimmend mit den Versuchen über das Verhältniss von Arbeitsleistung und Wärmeproduction, beweisen diese Versuche, dass die Grösse des Muskelstoffwechsels, ebenfalls von der Spannung der Muskel im Momente der Reizung sowohl, wie während der Thätigkeit abhängt.

Wie schon erwähnt wurde, besitzt jeder Muskel nach *J. Ranke* ein unveränderliches Säurebildungsmaximum, das sich bis zur Höhe der Todtenstarre darin ausbildet. Wir dürfen schliessen, dass sich die Paramilchsäure aus irgend einem Stoffe im Muskel bilde, vielleicht aus Glycogen, Inosit, aus dem Zucker oder aus irgend einem anderen Körper. Dann würde also die Milchsäuremenge des todtenstarren Muskels entsprechen der des Inosit z. B., den wir der Kürze halber einstweilen als Milchsäureerzeuger ansehen wollen. Je leistungsfähiger ein Muskel ist, desto grösser ist sein Säurebildungsmaximum, desto mehr Inosit enthält er. Den Milchsäureerzeuger kann man bereits als ein Product des Stoffwechsels arbeitender Muskeln ansehen, denn das Säurebildungsmaximum eines Muskels nimmt nach *Ranke* ab, wenn derselbe vorher im lebenden Thiere, bei erhaltener Blutcirculation tetanisirt wurde. Bleiben wir beim Inosit, so würde daraus folgen, dass der Muskel während der Contraction Inosit entweder zerstört oder an dos Blut abgiebt.

Das Auftreten der Milchsäure während des Tetanus ist zugleich die Ursache einiger anderer sehr merkwürdiger Eigenschaften gesäuerter Muskeln. Nach dem Tetanus ermüden die Muskeln, d. h. sie heben bei gleicher Reizung geringere Gewichte, ferner ist ihr normales, elektromotorisches Verhalten verändert, der Muskelstrom nimmt etwas ab, und endlich ist der galvanische Leitungswiderstand geringer. Alle drei Veränderungen lassen

sich künstlich am Muskel erzeugen ohne Tetanus, wenn man durch seine Gefässe eine sonst unschädliche NaCl–Lösung von 0,5 pCt., die zugleich eine Spur Milchsäure enthält, hindurchspritzt. Wie *Ranke* gefunden hat, steigt hierbei zunächst die Erregbarkeit des Muskels und der motorischen Nerven etwas, so dass bei minimalen Reizen der Nachtheil der Ermüdung in etwas compensirt wird. Wird die milchsaure NaCl–Lösung durch eine neutrale wieder aus den Gefässen entfernt, oder noch besser durch alkalisches Blut beseitigt, so erholt sich der Muskel wieder, die Erregbarkeit sinkt etwas, die vorige Leistungsfähigkeit kehrt zurück, und der Muskel besitzt wieder den Muskelstrom von normaler Höhe, sowie den normalen galvanischen Leitungswiderstand.

Wenn das Extract todtenstarrer Muskeln einen Theil der Stoffe enthält, wie das Plasma arbeitender, tetanisirter Muskeln, und wenn bei der Todtenstarre dieselben in das Wasserextract übergehenden Zersetzungsproducte auftreten, wie aus den nicht starren aber arbeitenden Muskeln, so muss die Fleischbrühe starrer Muskeln in die Blutgefässe gespritzt, ebenfalls Ermüdung und deren Begleiterscheinungen erzeugen. Dies ist nach *Ranke's* Versuchen auch wirklich der Fall, denn es kommt zu denselben eben geschilderten Erfolgen, wenn man statt der milchsäurehaltigen Salzlösung die Fleischbrühe injicirt. Indessen sind es in dieser nur die Milchsäure und das saure phosphorsaure Kali, welche ermüdend wirken, die wesentlichen andern bis jetzt für Producte des Mnskelstoffwechsels gehaltenen Stoffe, wie das Kreatin, das Kreatinin, der Fleischzucker etc., besitzen einzeln die Wirkung nicht. Auch der Harnstoff, der sich zwar in den Muskeln nicht findet, den man aber oft für ein Zersetzungsproduct des Muskels gehalten, zählt nicht zu den ermüdenden Stoffen. Die durch Fleischbrühe erzeugte Ermüdung kann endlich gerade, wie bei dem vorerwähnten Milchsäureversuch, durch reine Kochsalzlösung, durch alkalisches Blut oder durch Einspritzen sehr verdünnten kohlensauren Natrons gehoben werden.

Als eine zweite Folge des Muskelstoffwechsels kennt man ausser der Milchsäurebildung die Entwicklung von CO_2. Nachdem zuerst *G. Liebig* gezeigt hatte, dass ausgeschnittene Muskeln nur in atmosphärischer Luft oder in Sauerstoff ihre Erregbarkeit bewahren, während sie in CO_2 rasch absterben und der Todtenstarre verfallen, und nachdem *Liebig* ferner beobachtet hatte, dass blutfreie Muskeln Sauerstoff absorbiren und CO_2 abgeben, wiesen *Valentin* und *Mateucci* eine Vermehrung des O–Verbrauchs und der CO_2–Abscheidung während des Tetanus nach. Diese Thatsache gilt genau so, wie die der Milchsäurebildung für den Uebergang des lebenden Muskels zum todtenstarren, und *Ranke* fand, dass jedem Muskel, wie er ein constantes Milchsäurebildungsmaximum besitzt, auch ein solches Bildungsmaximum für die Kohlensäure zukomme. Nachdem sich *Ranke* überzeugt hatte, dass gleichnamige Muskeln in der Ruhe, an durchströmende CO_2–freie Luft, während des Eintritts der Wärme–

starre gleiche CO_2-Mengen abgeben, und dass trotz aller individueller Schwankungen die CO_2 der geruhten Muskeln annähernd proportional den Milchsäuremengen auftritt, bestimmte er die CO_2-Abgabe in der Wärmestarre bei vorher tetanisirten (blutfreien) Muskeln. Das Resultat war das nämliche wie bei der Milchsäure: das CO_2-Bildungsmaximum hatte abgenommen. Man darf demnach annehmen, dass im Tetanus nicht allein CO_2 entwickelt wird, sondern dass auch die CO_2 entwickelnden Substanzen des Muskels in dem Grade abnehmen, dass nachträglich bei der Starre ein Ausfall an CO_2 entstehen muss. Die CO_2 hat übrigens keine ermüdende Wirkung auf den Muskel, sondern setzt nur seine Erregbarkeit beträchtlich herab. Unter dem Einflusse des O kann die gesunkene Erregbarkeit wieder gehoben werden.

Von *J. Ranke* sind ferner folgende Unterschiede an blutfreien ausgeschnittenen Froschmuskeln beobachtet:

1) Der Wassergehalt tetanisirter und geruhter Muskeln ist zwar gleich, aber die ersteren nehmen in Wasser gelegt weit mehr davon auf, als die geruhten: sie quellen stärker.
2) Tetanisirte Muskeln enthalten mehr Zucker, als geruhte; auf den Zucker berechnet um 41,0 pCt. mehr. Im Mittel beträgt der Zuckergehalt trockner Substanz geruhter Muskeln 0,58 p.Mill., der tetanisirter 0,93 p.Mill.
3) Der Stickstoffgehalt der trocknen Substanz geruhter und tetanisirter Muskeln ist zwar gleich (= 14,4 %), aber der tetanisirte Muskel giebt an Wasser weniger Eiweiss ab, als der geruhte. Die Differenz beträgt auf das Gewicht der feuchten Muskelsubstanz berechnet 0,3—0,4 pCt., zum Nachtheil des ersteren, auf das lösliche Eiweiss der geruhten Muskeln berechnet 2—5,5 pCt. Dieser Unterschied kann nicht in vermehrter Zerlegung und Ausscheidung des Kalialbuminats durch die Milchsäure begründet sein, denn da das Säurebildungsmaximum in den tetanisirten Muskeln geringer ist, so fällt bei der Bereitung des Wasserextractes nach der Todtenstarre weniger Kalialbuminat aus, und das Filtrat müsste demnach mehr sog. lösliches Eiweiss enthalten.
4) Tetanisirte Muskeln liefern weniger in Wasser, mehr in Alkohol lösliche Extractivstoffe, als geruhte, eine Thatsache, die zuerst von *Helmholtz* entdeckt, von *Ranke* bestätigt, aber dahin modificirt wurde, dass der in gleicher Zeit stärker arbeitende Muskel weniger Gesammtextracte liefere.

Die bisher angeführten Differenzen ruhender und arbeitender Muskeln betreffen vorzugsweise stickstofffreie Bestandtheile, und wenn auch eine Veränderung im löslichen Eiweiss nach dem Tetanus aufgefunden worden, so zeigt dies doch nicht Das, wonach man vor Allem fragen muss, nämlich ob ein Umsatz complicirterer N-haltiger Stoffe, die ja die Hauptmasse der festen Muskelbestandtheile (Eiweiss) ausmachen, zu einfacheren stattfinde.

Hier hätte man sich zunächst an die besser bekannten N-haltigen Körper ausser dem Eiweiss, an das Kreatin, das Xanthin und an das Hypoxanthin zu halten. Nur für das Erstere sind Bestimmungen im ruhenden und thätigen Muskel versucht worden. Die Schwierigkeiten der Bestimmung dieses Körpers sind indess so gross, dass die Resultate nicht sehr entscheidend ausfallen konnten. *Sarokin*, der zuerst solche vergleichende Bestimmungen an ausgeschnittenen Muskeln vornahm, und der zugleich das Auftreten von Kreatin und Kreatinin berücksichtigte, fand, dass Froschmuskeln, die man todtenstarr und sauer hatte werden lassen, im Mittel 0,07 pCt. Kreatinin enthielten, während Muskeln, die so verarbeitet wurden, dass nicht die Todtenstarre mit Säurung, sondern die sofortige Kochstarre (in siedendem Alkohol) unter Erhaltung alkalischer Reaction eintrat, nur 0,05 pCt. Kreatinin lieferten. Hieraus würde sich zunächst ergeben, dass die Säuerung des todtenstarren Muskels nicht abhängen kann von der Bildung neutralen Kreatins aus dem alkalischen Kreatinin, da der Versuch vielmehr das umgekehrte ergiebt.

Beim Vergleiche starrgewordener ruhender und tetanisirter Muskeln fand *Sarokin*:

	Ruhe.	Tetanus.
Kreatin .	0,11	0,10
Kreatinin	0,07	0,11
Summe .	0,18	0,21.

Bei Erhaltung der alkalischen Reaction wurden aber auf Kreatin berechnet für ruhende Muskeln 0,210 pCt., für tetanisirte 0,240 pCt. gefunden.

Diese Resultate sind in neuerer Zeit von *F. Nawrocki* bestritten worden, auf Versuche hin, die aus zwei Gründen Beachtung verdienen. Da man weiss, dass aus Kreatin viel leichter (schon beim vorsichtigen Abdampfen der wässrigen Lösung) Kreatinin entsteht, als umgekehrt, so verdienen Versuche wie die von *Nawrocki*, in welchen nur Kreatin gefunden wurde, besonderes Zutrauen. Zweitens wurde hierbei zugleich weit mehr Kreatin gefunden, als *Sarokin* je erhielt, nämlich im Mittel für ruhende Muskeln 0,304 pCt., für tetanisirte 0,319 pCt. Die Differenz, welche sich hiernach immer noch zu Gunsten der tetanisirten Muskeln ergiebt, ist jedoch so gering, dass man bei Berücksichtigung der Fehlergrenzen (zwischen 0,007—0,022) kaum Werth darauf legen kann. Die Frage, ob der Kreatingehalt der Muskeln durch den Tetanus verändert werde, kann also durchaus nicht als gelöst betrachtet werden, und noch viel weniger die, ob N-haltige Körper, wie das Eiweiss, im Tetanus eine Zersetzung zu einfacheren, weniger Spannvorrath repräsentirenden Stoffen erleiden.

Wir wenden uns nun der zweiten zur Aufklärung des Muskelstoffwechsels eingeschlagenen Methode zu, welche das circulirende Blut und seine Veränderungen während der Muskelarbeit mit zu Rathe zieht. Der bluthal-

tige Muskel im lebenden Thiere ist hier zunächst in seinen beiden Zuständen zu prüfen. Da derselbe an das Blut Flüssigkeiten abgeben und andere von demselben aufnehmen kann, so dürfen etwaige Unterschiede gegenüber den ausgeschnittenen Muskeln nicht auffallen.

Nach *Ranke's* Beobachtungen enthält der tetanisirte Muskel mehr Wasser, als der ruhende, seine festen Stoffe erleiden also eine procentische Verminderung.

Im Mittel enthalten geruhte Muskeln	80,4 %	HO
	19,6 ,,	feste Stoffe.
,, ,, ,, tetanisirte ,,	82,1 ,,	HO
	17,9 ,,	feste Stoffe.

Der Wassergehalt der Muskeln ist indessen grossen individuellen Schwankungen unterworfen, und auch die einzelnen Muskeln desselben Leibes enthalten ungleiche Wassermengen. Die am meisten arbeitenden Muskeln (Herz) sollen auch die wasserreichsten sein, und andererseits diejenigen Muskeln die leistungsfähigsten, welche am wasserärmsten sind.

Bei bestehender Blutcirculation kommt die vermehrte Quellungsfähigkeit, welche ausgeschnittene Muskeln im Tetanus erfahren, auch zur Geltung, indem der Muskel dieser Eigenschaft zufolge vom Blute Wasser anzieht; wird er dann aber ausgeschnitten, so lässt sich keine vermehrte Quellung erkennen, gegenüber dem ruhenden, da er eben schon wasserreicher ist. Uebrigens schwindet die Differenz in der Quellung auch bei ausgeschnittenen Muskeln nach dem Eintritte der Starre. Wie die blutfreien, geben auch die blutgespeisten Muskeln nach dem Tetanus etwas weniger Wasserextractivstoffe als die ruhenden.

Von Interesse ist die Angabe *Liebig's*, dass das Fleisch eines gejagten Fuchses etwa 10 mal mehr Kreatin enthielt, als das eines zahmen (ruhenden). Man hat ferner für die Kreatinzunahme bei der Muskelbewegung geltend gemacht, dass das Herz der kreatinreichste Muskel sei.

Bevor wir die Veränderungen des Blutes während der Muskelarbeit kennen lernen, wird es nothwendig, zuvor die Abhängigkeit des Muskels von der Blutcirculation zu erörtern.

Einfluss des Blutes auf die Muskeln.

Alle Muskelfasern sind so zwischen dünnwandigen Capillarnetzen gelagert, dass dem Uebergange von Stoffen aus dem Blute in die Muskeln und umgekehrt ein äusserst zweckmässiger Apparat zur Verfügung steht. Es verdient bemerkt zu werden, dass das Blut bei dem geradlinigen gestreckten Verlaufe der Capillaren neben dem Sarkolemm, und bei der verhältnissmässig geringen Zahl leitersprossenartiger, kurzer, querer Verbindungsäste

zwischen diesen, theilweise ohne die grossen Widerstände, die ein ganz und gar winklig verzweigtes Capillarnetz dem Blutstrome bereitet, den Muskel durchströmen kann. Bei der Verkürzung des Muskels wird vermuthlich besonders durch diese Anordnung, mittelst welcher ein Theil der Capillaren nur dann seine natürliche weitere Gestalt wieder annimmt, der Vortheil der Blutcirculation gewahrt, während allenfalls nur in den queren Aesten neue Widerstände bereitet werden. Dies erklärt vielleicht, weshalb das Blut den contrahirten Muskel mit grösserer Geschwindigkeit durchsetzt, als den ruhenden.

Das Blut ist der wesentliche Träger des Sauerstoffs, dessen die Gewebe für ihre Function bedürfen, und gerade beim Muskel sehen wir, dass die Erhaltung der Function auf das engste an den Zufluss arteriellen Blutes geknüpft ist. Zwar bleiben die Muskeln nicht warmblütiger Thiere nach dem Ausschneiden lange erregbar, allein man wird dies eher auf ihre Fähigkeit zurückführen müssen den O aus der Atmosphäre so gut direct, wie aus dem Blute zu entnehmen, da sie ohne Sauerstoffzutritt in einer Atmosphäre von Wasserstoff oder Kohlensäure ebenfalls sehr rasch alle Lebenseigenschaften einbüssen. Es bleibt ferner zu beachten, dass ein solcher Muskel auf eine Temperatur gebracht, die ein Frosch im hohen Sommer sehr gut erträgt, und bei welcher er seinen Muskeln die grösste Leistung zumuthet, ohne das Blut sehr bald zu Grunde geht, und um so schneller, je mehr mechanische Arbeit er leistet. Wenn man bei einem Säugethiere die Blutzufuhr einer Extremität völlig hemmt, so sinken die Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit erstaunlich schnell, und besonders dann, wenn man die Muskeln durch directe Reizung nur zu wenigen Contractionen veranlasst. Hierbei wirkt allerdings das in den Venen und Capillaren stockende und bald venös werdende Blut ebenfalls mit, allein auch wenn man dasselbe durch unschädliche Salzinjectionen entfernt, wird jener Zustand doch nur für kurze Zeit aufgehalten. Aus *Brown Séquard's* Versuchen ist es bekannt, wie ausserordentlich schnell ein so herabgekommener Muskel sich unter dem Zuflusse des arteriellen Blutes wieder erholt, man würde aber irren, wenn man daraus schliessen wollte, dass ein bis zur völligen Unerregbarkeit, besonders unter Mithülfe von Reizen, herabgekommener Muskel eben so schnell wieder herzustellen sei. Es bedarf bei solchen Muskeln erst eines sehr lange dauernden arteriellen Blutzuflusses, bis er wieder fähig wird, selbst auf starke Reize zu reagiren. Dies beweist nun, dass die Anhäufung ermüdender Stoffe im Sarkolemmainhalt nur eine sehr geringe sein darf, wenn das Blut dieselben schnell wieder beseitigen soll, es beweist, dass der Stoffaustausch zwischen Blut und contractiler Substanz kein so rapider ist, als man früher auf *Brown Séquard's* Versuche gestützt annahm, und besonders gilt dies wohl für den Stoffübergang vom Muskel in das Blut.

Von den Blutbestandtheilen sind augenscheinlich nur einzelne dem Muskel von Nutzen, denn Gesammtblut, Plasma oder Serum auf den lebenden Muskelquerschnitt gebracht, rufen die heftigsten Zuckungen hervor, und

vernichten seine Erregbarkeit unter schleuniger Erzeugung der Todtenstarre in der auffallendsten Weise.

Das Muskelvenenblut.

Das Blut strömt aus einer geöffneten Muskelvene langsamer und mit etwas niederer Temperatur hervor, wenn der Muskel ruht, als wenn er gereizt wird. Mit dem Eintritte der Muskelcontraction ändert sich auch die Farbe des venösen Blutes: vorher hellroth, fast arteriell gefärbt, wird es plötzlich sehr dunkel venös. Nächst dem Erstickungsblute ist überhaupt wahrscheinlich das des thätigen Muskels am ausgeprägtesten venös.

Vergleichende Untersuchungen über die allgemeine chemische Zusammensetzung des Muskelvenenblutes, speciell mit Rücksicht auf die des arteriellen und in Bezug auf die Veränderungen desselben während der Muskelcontraction sind noch nicht ausgeführt. Wir besitzen nur Analysen der Gase solchen Blutes. Die oben tabellarisch zusammengestellten Untersuchungen über Blutgase enthalten zugleich die *Sczelkow*'schen Bestimmungen (R. m. = ruhender — C. m. = contrahirter Muskel).

Aus den dort angeführten Zahlen ergeben sich folgende Unterschiede in Betreff der beiden Arten des Muskelvenenblutes und des arteriellen.

Nro.	Venenblut	O-Ueberschuss des arteriellen über das venöse Blut.	CO_2-Verlust des arteriellen gegen das venöse Blut.	$\frac{CO_2}{O}$.
1.	des R. m.	6.07.	5.48.	0.67.
2.	„ R. m.	7.69.	7.80.	0.93.
	„ C. m.	7.40.	12.48.	1.68.
3.	„ R. m.	9.88.	6.84.	0.72.
	„ C. m.	16.04.	10.24.	0.64.
4.	„ R. m.	—	9.16.	—
	„ C. m.	—	11.26.	—
5.	„ R. m.	—	8.19.	—
	„ C. m.	—	9.29.	—

In Mittelzahlen ergiebt sich folgendes:

	N.	O.	Gesammt-CO_2.	Unterschied des O.	Unterschied der CO_2.
Arterielles Blut	1. 23.	15. 23.	26. 71.	6. 53.	6. 49.
Venöses Blut d. R. m.	1. 18.	6. 70.	33. 20.	12. 26.	10. 27.
Venöses Blut d. C. m.	1. 12.	2. 97.	36. 88.	—	—

Wie hieraus ersichtlich, enthält erstens das Venenblut des contrahirten Muskels weniger O und mehr CO_2 als das des ruhenden, und das Letztere schon weniger O und mehr CO_2 als das in den Muskel eintretende arterielle

Blut, zweitens aber zeigt sich in beiden Arten des Venenbluts auch ein bemerkenswerth verschiedenes Verhältniss des O zur CO_2. Der contrahirte Muskel liefert für dasselbe Volum verbrauchten Sauerstoffs viel mehr CO_2 als der ruhende. Dieser Umstand nähert das Venenblut des thätigen Muskels dem Erstickungsblute, in welchem bekanntlich der O oft vollständig verschwunden ist, während eine CO_2-Quantität darin enthalten ist, welche mit ihrem O den des Blutes vor der Erstickung um ein ganz bedeutendes übertrifft. Im Mittel aus sechs Analysen von Erstickungsblut ergiebt sich der N = 2,32, O = 0,29, Gesammt-CO_2 = 41,22. (in Vol. pCt. T = 0°. 1 M. Hg D.) Es wird nun zunächst zu untersuchen sein, ob die den O so sehr übertreffende CO_2-Menge vor der Contraction schon in der contractilen Substanz enthalten ist, und von derselben nur während der Contraction an das Blut abgegeben wird, oder ob sie ein innerhalb die Versuchsdauer fallendes Product ist. Diese wichtige Frage ist vor der Hand noch unentschieden, und auch die oben erwähnten Versuche *Sczelkow's* über den Gehalt ruhender und tetanisirter Muskeln an flüchtigen Säuren geben darauf keine Antwort. Ueber allen Zweifel stellen die Gasbestimmungen des Muskelvenenblutes aber fest, dass der Muskel der lebenden Thiere während der Contraction O verbraucht und CO_2 abgiebt. Die Muskelarbeit wird also entsprechend den Forderungen des Principes der Erhaltung der Kraft nur geleistet unter Abnahme von Spannkräften. Die CO_2 stellt gegenüber jedem anderen kohlenstoffhaltigen Muskelbestandtheil einen Körper dar, in welchem der geringste Spannkraftvorrath enthalten ist: sie ist ein Product wahrer Verbrennung, hier der verbrannten Muskelsubstanz.

Ranke hat den Versuch gemacht, die Wasseraufnahme, welche der Muskel beim Tetanus erfährt, umgekehrt am Blute durch den Nachweis grösserer Concentration festzustellen. Wenn die angegebenen Mittelzahlen über den Wassergehalt des Froschblutes nicht trügen so ist:

der Wassergehalt des Blutes tetanisirter Frösche	= 87,0%
,, ,, ,, ,, ruhender Frösche	= 88,3%
während die festen Stoffe des Blutes tetanisirter Frösche	= 13,0%
,, ,, ,, ,, ruhender Frösche	= 11,7%

betragen. Im Durchschnitt wäre demnach das Froschblut nach dem Tetanus um 1,3% reicher an festen Stoffen, als vor demselben.

So ergeben denn nun alle Versuche bis jetzt noch keine Thatsache, welche direct eine Zersetzung s t i c k s t o f f h a l t i g e r Bestandtheile als Bedingung für die mechanische Arbeit und die Wärmeproduction des Muskels bewiese.

Veränderungen des Gesammtstoffwechsels unter dem Einflusse der Muskelbewegung.

Wenn wir hier auf die indirecte Methode der Bestimmung des Stoffwechsels ruhender und bewegter Muskeln eingehen, so geschieht es nicht, um den Einfluss desselben im grossen Ganzen auf den Haushalt des Thierleibes und den seiner Umgebung festzustellen, sondern ausschliesslich nur mit Bezug auf Das, was die Thatsachen für die chemischen Vorgänge in der contractilen Substanz lehren. Sollte sich z. B. ergeben, dass irgend welche am isolirten Muskel oder auch am Muskelvenenblute festgestellte chemische Veränderungen in den Secreten (Harn und Exspirationsluft) nicht zur Wahrnehmung kommen, so werden wir unbedenklich annehmen, dass die Versuche Nichts gelehrt haben. Es ist hier nöthig, sich zunächst über die unvermeidlichen Fehler der Methode zu verständigen: Denken wir uns die Auffangung und die chemische Untersuchung der Stoffwechselproducte des Gesammtorganismus sei so vollkommen, wie sie wolle, und die des isolirten Muskels ebenso vollkommen, so kann sich dennoch eine Differenz in den Resultaten herausstellen, der Art, dass die letztere Methode z. B. einen unzweifelhaften Stoffwechsel im Muskel feststellt, die erstere aber nicht. In solchem Falle würde das Resultat sein, dass der Organismus über compensatorisch wirkende, chemische Processe gebiete, welche den eigentlichen Muskelstoffwechsel im Gesammthaushalte des Thierleibes wieder verwischen. Für unseren Zweck würde die Compensation dann ebenfalls ein Fehler sein, und zwar ein Fehler im physiologischen Theile der Methode.

Im Anschlusse an die unzweideutigen Ergebnisse der directen Muskeluntersuchung, ist zunächst die Veränderung der Wasser- und CO_2-Ausscheidungen sowie des O-Verbrauchs des arbeitenden und des ruhenden Gesammtorganismus festzustellen.

Ausser den älteren Erfahrungen über Steigerung der Respirationsthätigkeit während der Bewegung, die unvermeidlich gegenüber dem Ruhezustande von vermehrtem O-Verbrauch und vermehrter CO_2-Ausscheidung begleitet werden, liegen hierüber Versuche von *Valentin* und von *J. Ranke* vor. Dieselben wurden an Fröschen angestellt, also an Thieren, die sich vor den Säugern für diesen Zweck auszeichnen, weil sie neben der Lungenathmung die von den Bewegungen unabhängigere, sehr ausgebildete Hautathmung besitzen. Nach *Valentin* scheidet ein durch Opium vergifteter tetanischer Frosch 13,8 Mal mehr CO_2 aus und nimmt 9,4 Mal mehr O auf, als in der Muskelruhe vor der Vergiftung. Aehnliche Veränderungen ergeben sich bei lebenden Fröschen, welche durch Inductionsschläge tetanisirt wurden. Indess zeigten solche Frösche auch in der Ruhe, nach dem Tetanus,

im Stadium der Erschöpfung grösseren O-Verbrauch mit vermehrter CO_2-Ausscheidung, als in der Zeit vor dem Tetanus. *Ranke's* Versuche führten zu etwas abweichenden Resultaten: Ein Frosch schied z. B. in der Ruhe vor dem Tetanus pro Stunde im Mittel (aus 2 Stunden) 8,35 Mgrm. CO_2 aus, während des Tetanus nur 8,25 Mgrm., in der darauf folgenden Stunde aber 11,4, dann 9,0 und endlich 7,05 Mgrm. Die Mittelzahl für die dem Tetanus entsprechende Stunde und die darauf folgende beträgt 9,8, für die beiden späteren Stunden 8,0. Demnach würde also durch den Tetanus wohl eine nicht unbedeutende Steigerung der CO_2-Ausscheidung eintreten, aber dieselbe braucht nicht während des Tetanus bemerkbar zu werden. Man sieht leicht ein, dass in einem längeren Zeitraume, von 24 Stunden z. B., bei den nicht unbeträchtlichen Schwankungen der CO_2-Ausscheidung in der Ruhe, die durch einstündigen Tetanus hervorgebrachte vorübergehende Vermehrung ganz verwischt werden kann: für diese Zeit der Versuchsdauer würden wir also beim Frosche wenigstens auf eine der vorhin angedeuteten Compensationen stossen.

Aus Versuchen von *Edward Smith* scheint hervorzugehen, dass die Kohlensäureausfuhr des Menschen bei angestrengter Muskelarbeit die im Schlafe ausgeschiedene CO_2 um das zehnfache übersteigen könne.

Bevor wir zur Erörterung der Stickstoffausfuhr bei ruhenden und arbeitenden Organismen übergehen, möge wieder an Das erinnert werden, was in Betreff des Stoffwechsels stickstoffhaltiger Substanzen durch directe Muskelanalyse gefunden wurde. *Ranke* behauptet zwar nach dem Tetanus weniger Gesammteiweiss gefunden zu haben, als im ruhenden Muskel, allein er berechnete aus der gleichzeitigen Wasserzunahme allein einen relativen Eiweissverlust von 1,35 pCt. Da der Verlust an Gesammteiweiss durch den Tetanus directen Bestimmungen nach aber nur 0,3, höchstens 0,7% betrug, so kann aus den letzteren Bestimmungen keine absolute Abnahme des Muskeleiweisses gefolgert werden. Viel deutlicher würde deshalb die Zunahme eines Körpers, wie des Zuckers im Tetanus für eine Eiweisszersetzung reden, wenn sich nachweisen liesse, dass derselbe, wie *Ranke* annimmt, aus Eiweiss entstehen muss. Da aber diese Annahme sich wesentlich stützt auf die von *Sarokin* behauptete gleichzeitige Kreatinvermehrung, so fällt sie, falls die Letztere widerlegt wird. Nach den mitgetheilten Bestimmungen *Nawrocki's* scheint diese Gefahr auch in der That vorhanden zu sein.

Man hat trotz der Thatsache, dass gerade im Muskel (wenn wir absehen von pathologischen Verhältnissen und von den Muskeln einiger Fische) bisher der Harnstoff nie hat aufgefunden werden können, mit grosser Zähigkeit an der Meinung festgehalten, dass die contractile Substanz Sitz und Material der Harnstoffbildung sei. Der Grund hierfür liegt darin, dass man den Harnstoff von vorneherein als ein Product des Stoffwechsels stickstoffhaltiger Gewebe ansah, und da man die Muskeln als den bei weitem über-

wiegenden Theil dieser Gewebe kannte, und zudem wusste, dass das Kreatin, aus dem sich künstlich Harnstoff darstellen lässt, gerade in den Muskeln hauptsächlich vorkommt, so hat man lange Zeit jene Anschauung aufrecht erhalten. Dieselbe kann indess der Wahrheit vollkommen entsprechen, ohne dass der Harnstoff nur oder auch nur vorzugsweise im contrahirten Muskel gebildet zu werden braucht.

Lehmann versuchte zuerst seine eigene Harnstoffausscheidung im ruhenden und im arbeitenden Zustande festzustellen, und er fand für den Letzteren wirklich eine sehr geringe Vermehrung. Seit wir aber aus den Arbeiten von *Bischoff* und *Voit* wissen, dass solche Bestimmungen nur dann Werth haben können, wenn der Organismus sich in einem Zustande befindet, bei welchem nicht nur der ausgeschiedene Harnstoff, sondern auch die gesammte Stickstoffausscheidung genau entspricht dem Stickstoff der genossenen Nahrung, seitdem ist nur auf solche Bestimmungen Rücksicht zu nehmen, welchen die Herstellung dieses Stickstoffgleichgewichts vorherging. Allen Anfechtungen gegenüber darf jetzt als feststehend angenommen werden, dass aller Stickstoff der Nahrung, wie *Bischoff* und *Voit* wollen, im Harn und Koth ausgeschieden wird, da der Antheil, welcher durch Haut und Lungen etwa verloren geht, nicht gross genug ist, um gegen die Zahlen jenes Geltung beanspruchen zu können.

Voit brachte einen Hund mit reiner Fleischnahrung ins Stickstoffgleichgewicht. Als dasselbe mehrere Tage, ohne Arbeit, erhalten geblieben, liess er das Thier an drei Tagen mit derselben Nahrung täglich in einem Tretrade etwa 1 Stunde laufen. Die Arbeit, welche der Hund hierbei leistete, war im Ganzen etwa gleich 150,000 Kilogrammmeter. Auf die Arbeitstage folgten drei Ruhetage mit derselben Nahrung. Die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs (der für diesen Fall ohne Fehler als Maass des Stoffwechsels stickstoffhaltiger Stoffe gelten kann) betrug, für die Ruhetage im Mittel 109—110 Grms., für die Arbeitszeit täglich 117 Grms. Wurde der Versuch so abgeändert, dass der Hund an den drei Arbeitstagen vor der Mahlzeit im Rade lief, so schied er dann nur 114 Grms. Harnstoff im Tage aus. Durch weitere Versuche zeigte *Voit* ferner, dass auch dann noch das genannte Harnstoffverhältniss dasselbe bleibt, wenn das Thier nicht im Stickstoffgleichgewicht sich befindet, sondern von seinem eigenen Fleische zusetzt. Im Hunger und ohne äussere Arbeit sinkt nämlich die Harnstoffausscheidung stetig, man dürfte also erwarten, wenn man auf Harnstoffvermehrung rechnet, diese in einem solchen Zustande besonders deutlich eintreten zu sehen.

Als indessen der Hund im Ganzen 9 Tage hungerte, die ersten 3 Tage davon ruhte, dann 3 Tage arbeitete, und die letzten 3 Tage wiederum ruhte, schied er in den Ruhetagen im Mittel 10,88 Gr., an den Arbeitstagen 12,33 Gr. Harnstoff täglich aus. Eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung ist also festgestellt, aber sie ist sehr gering, augenscheinlich viel zu gering,

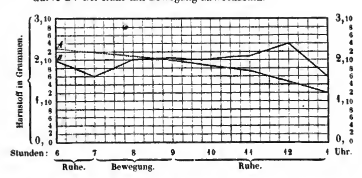
um einer Eiweissquantität entsprechen zu können, welche nach dem thermischen Aequivalente des Eiweisses, selbst bei vollständiger Oxydation desselben zu Kohlensäure, Wasser und Harnstoff, nothwendig wäre um die geleistete Arbeit hervorzubringen.

Aehnliche Versuche, wie *Voit* beim Hunde, stellte *Ranke* am Menschen, an sich selbst an, jedoch mit der Abänderung, dass er die Gestalt der Harnstoffcurve beim Hungern zunächst durch stündliche Untersuchung des Harns feststellte und dann die Veränderungen während der Arbeit (Gehen) beobachtete. Statt des stetigen Sinkens der Harnstoffmengen, wie es in der Ruhe beim Hunger wenigstens in den Morgenstunden beobachtet wird, tritt durch hinzukommende Muskelbewegung entweder schon bei der Bewegung selbst, oder erst in den nachfolgenden Ruheperioden schwache Steigerung der Harnstoffausscheidung auf. Die Steigerung bleibt während der auf die Bewegung folgenden Ruhe noch einige Zeit fortbestehen, um dann einer nachträglichen schnellen Verminderung zu weichen. Die folgenden Curven *Ranke's*, welche übrigens die absoluten Harnstoffmengen nicht genau wiedergeben, stellen den Gang der Harnstoffausscheidung übersichtlich dar.

Stündliche Harnstoffausscheidung des hungernden Menschen.

Curve *A*: bei absoluter Körperruhe (der punctirte Anfang der Curve ist hypothetisch).

Curve *B*: bei Ruhe mit Bewegung abwechselnd.



Die bei zweistündigem Gehen geleistete Arbeit schätzt *Ranke* auf 50000 Kilogrammeter. Die in der Curve wiedergegebenen Resultate stimmen in sofern mit denen *Voit's* überein, als sie ebenfalls für eine längere Zeitdauer nur eine sehr unbedeutende Vermehrung des Harnstoffs ergeben, wenn Muskelbewegung hinzukommt. Da sie aber für einstündige Zeitperioden grössere Harnstoffausscheidungen ergeben, als sich nach *Voit's* nur für 24^h geltenden Zahlen erwarten liess, so wird man zugestehen müssen, dass ein

Einfluss der Muskelarbeit auf die Stickstoffausscheidung existirt, mit andern Worten: dass im thätigen Muskel mehr stickstoffhaltige Stoffe zersetzt, oxydirt, verbrannt werden, als im ruhenden. Nimmt man jedoch das thermische Aequivalent der Stickstoffverbindungen des Muskels, und zwar des Eiweisses selbst übertrieben hoch an, so zeigen auch die Zahlen *Ranke's* keinen nennenswerthen Muskeleiweissverbrauch als Ursache der mechanischen Leistung des Muskels an. Man vermuthet deshalb, dass im Muskel neben dem Eiweiss hauptsächlich stickstofffreie Stoffe zur Entstehung der Arbeit verwendet werden, ein Gedanke der zuerst von *M. Traube* ausgesprochen wurde, und der auch eine thatsächliche Stütze findet an den oben mitgetheilten Veränderungen der milchsäurebildenden Stoffe und des Fleischzuckers, sowie an der unzweifelhaft vermehrten CO_2–Ausscheidung durch Muskelbewegung. Diese Anschauung wird endlich noch gestützt durch Versuche von *Fick* und *Wislicenus*, welche bei ausschliesslich stickstofffreier Nahrung eine ziemlich genau zu berechnende Arbeit (Ersteigung des vom Brienzer See 1956 Meter hohen Faulhorn's) verrichteten, und ihre Gesammtstickstoffausscheidung nicht wesentlich vermehrt fanden. Dieselben Forscher zeigten ausserdem, dass ihre Gesammtausscheidung an Harnstoff während und nach der Arbeit einem Eiweissquantum entspricht, welches nicht entfernt ausreicht, eine der geleisteten Arbeit aequivalente Menge Wärmeeinheiten zu liefern, selbst wenn man die Verbrennungswärme des Eiweisses gradezu lächerlich hoch greift. Die ausgeschiedene Harnstoffmenge betrug z. B. während und in weiteren sechs Stunden nach der Arbeit 11,8 Grms., entsprechend 37 Grms. verbrannten Eiweisses (dessen N–Gehalt = 15 pCt. angenommen). Nimmt man als Verbrennungswärme des Eiweisses die der Summe der Verbrennungswärme seiner Elemente an, 1 Grm. = 6,73 W.–E., was jedenfalls zu hoch berechnet ist, so erhält man 249 W.–E. = 105825 Kilogrammmeter. Die geleistete Arbeit betrug aber bei dem 75 Kilo schweren Beobachter nach Ersteigung des Berges 148656 K.–M. Abgesehen von der gar nicht mitgerechneten Herz- und Respirationsarbeit, von den nicht direct zur Hebung des Körpers verwendeten Bewegungen, der Wärmeproduction im Körper etc. bliebe also hier noch ein Arbeitsrest von 42831 K.–M., der in keinem Falle durch Eiweisszersetzung geleistet sein konnte. Es bleibt daher nur übrig mindestens diesen Arbeitsantheil aus der Zersetzung stickstofffreier Substanzen herzuleiten. Diese Versuche würden schliesslich die alte Erfahrung der Bergsteiger und Gemsjäger bestätigen, dass stickstofffreie Nahrung, wie Speck und Zucker für kurze Zeit am geeignetsten ist dem Körper Spannvorrath zur Leistung mechanischer Arbeit zu liefern.

Immerhin bleibt bei allen diesen Versuchen jedoch zu beachten, dass wir keinerlei Maass für die Grösse compensatorischer Processe besitzen, die unzweifelhaft bemerkbar sind für längere Zeiträume, und darum auch in

kürzeren, z. B. einstündigen Beobachtungsperioden zur Geltung kommen müssen. In dieser Beziehung mag nur an die Erfahrungen der englischen Boxer erinnert werden, welche darthun, dass die Muskeln bei ausreichender stickstoffhaltiger Nahrung (Fleisch) und methodischer Arbeit innerhalb sehr kurzer Zeit erstaunlich an Voluinen und Gewicht zunehmen. Wenn aber der Muskel einerseits um so mehr Eiweisskörper aus den Säften aufnimmt, je mehr er zur Arbeit gezwungen wird, so kann er immer noch im Verhältnisse hierzu wenig Eiweiss verbrennen, absolut genommen aber viel zersetzen, und die Vermehrung der Stickstoffausscheidung wird so gering ausfallen, als sie in den angeführten Versuchen gefunden wurde. Dieselben machen also keineswegs erneuerte, directe Bestimmungen der Eiweisskörper ruhender und arbeitender Muskeln entbehrlich.

Der Muskel als Nahrungsmittel.

Das Eiweiss, das Kreatin, die Phosphorsäure und das Kali sind Stoffe, welche keine andere organisirte Masse in der Vertheilung enthält, wie das Fleisch. Das Fleisch eignet sich deshalb für gewisse Organismen, besonders für solche, welche mit verhältnissmässig kleinen Verdauungsorganen ausgestattet sind, wie die Fleischfresser, vorzüglich zur Nahrung. Von dem Kreatin und den übrigen krystallisirenden, organischen Stoffen des Fleischextractes kann man allerdings nicht sagen, dass sie im eigentlichen Sinne zu den Nahrungsmitteln zählen, aber sie sind für Thiere und Menschen sog. Reizmittel, deren Wichtigkeit nicht zu unterschätzen ist, wenn man beachtet, dass der Mensch, so weit unsere Kenntniss reicht, vom Anbeginn aller Cultur an, nie aufgehört hat nach künstlichen Reizmitteln zu suchen und sie zu geniessen. Jeder Arzt und jede Hausfrau wissen, dass das Wasserextract des Fleisches, die Brühe, aufregende Wirkungen besitzt, etwa wie Thee und manche Gewürze, und alle instinctiv erfundenen Zubereitungen des Fleisches gehen zunächst darauf aus, diesen Theil mit zur Zehrung zu bringen, sei es indem wir das Fleisch so erhitzen, dass er darin bleibt, oder, dass wir das Fleisch auskochen, und dann die kreatinhaltige Brühe neben dem Fleische geniessen.

Ausser den Extractivstoffen bestimmt den Werth des Fleisches als Nahrungsmittel, der Gehalt an Eiweiss, Bindegewebe (Leim), Fett, Asche und Wasser.

Die folgende Tabelle über die Zusammensetzung gewöhnlich zur Nahrung dienender Fleischsorten ist den ausserordentlich verdienstvollen Zusammenstellungen *Moleschott's* (Physiologie der Nahrungsmittel. Giessen 1859) entnommen.

In 1000 Theilen.	Ochsenfleisch.	Kalbfleisch.	Rehfleisch.	Schweinefleisch.	Haushuhn.	Schellfisch.	Lachs.	Karpfen.	Säugethiere.	Vogel.
Lösliches Eiweiss und Hämatin .	22,48	22,71	21,04	16,31	30,35	129,18	48,44	29,81	21,71	31,32
Unlösl. eiweissart. Stoffe und Abkömmlinge derselben . . .	152,15	143,62	166,79	134,96	166,94		109,58	102,09	152,51	171,29
Leimbilder . . .	32,09	50,08	4,96	40,78		49,68		20,24	31,59	14,00
Fett	28,69	25,56	19,00	57,34	14,23	3,77	47,88	28,37	37,15	19,46
Extractivstoffe. .	13,89	12,74	23,21	12,87	9,38	—	17,77	14,54	15.98	19,16
Kreatin	0,68	—	—	—	3,16	4,30	—	—	0,92	1,95
Asche	16,00	7,75	11,25	11,12	13,75	10,73	12,64	20,04	11,39	12,99
Wasser	733,93	787,54	754,75	706,65	762,49	805,34	768,69	785,44	728,75	729,83

Für den menschlichen Verdauungsapparat bedarf das Fleisch der Zubereitung, die zwar kein absolutes Erforderniss ist, aber doch von allen, selbst den barbarischen Völkern, ausgeführt wird. Die landläufige Erfahrung, dass rohes Fleisch weniger verdaulich sei, als gekochtes, ist nur theilweise durch die Physiologie aufgeklärt. Bei sehr fein geschabtem Fleische scheint der Zeitunterschied der Lösung in Magensaft ausserhalb des Körpers wegzufallen. Sind die Stücke dagegen nur linsengross, so fällt er sehr in die Augen, und er beruht in diesem Falle offenbar auf der durch das Kochen oder Braten bewirkten Veränderung des Bindegewebes. Hierin liegt auch der Grund, weshalb man das Fleisch erst zubereitet wenn es durch Liegen den grössten Gehalt an freier Säure erreicht hat, besonders falls es gebraten werden soll, wobei es im Innern kaum 60° C. erreicht. Die freie Säure bewirkt nämlich schon in dieser niederen Temperatur die Umwandlung des Bindegewebes in Leim. Man kann freilich durch längeres Kochen auch im frischen, mässig gesäuerten Fleische, das Bindegewebe in Leim verwandeln, dann sind aber die Muskelfasern so fest geronnen, und die in Wasser löslichen Theile so weit ausgezogen, dass das Fleisch unschmackhaft, und ohne Mitgenuss der Brühe auch unvortheilhaft als Nahrungsmittel wird. Alle Cautelen bei der Zubereitung betreffen also mehr das Bindegewebe als das eigentliche Fleisch. Demnach scheint auch die eigentliche Muskelfaser der Gesammtverdauung aller Verdauungsorgane leichter zugänglich zu sein, wenn sie schwach (auf etwa 60°) vorher erwärmt worden, als wenn sie roh, oder bei 75—100° C. behandelt wurde. Es handelt sich aber hier wahrscheinlich weniger um die Magenverdauung als um vorbereitende Veränderungen durch die Mundflüssigkeiten.

Da bei langsamem Kochen des Fleisches zwar eine gute Brühe erhalten wird, aber ein Theil des Eiweisses als sog. Schaum verloren geht, weil derselbe so unschmackhaft ist, dass er stets fortgeworfen wird, so ist die Berei-

tung, welche auf Kochfleisch und Brühe ausgeht, die unvortheilhafteste von Allen. Das Wasser zieht eben anfangs lösliches Eiweiss aus, und dieses coagulirt später zu Schaum, wenn die Temperatur der Masse steigt. Wird hingegen das rohe Fleisch sofort in siedendes Wasser gestürzt, so erhält man, wie Jedermann weiss, schlechte Suppe, dafür aber gutes Fleisch. Es kann nicht genug darauf aufmerksam gemacht werden, wie sehr es im allgemeinen ökonomischen Interesse liegt, die Brühebereitung, die besonders in Deutschland so hoch gehalten wird, dass man das Fleisch selbst deswegen verdirbt, so viel als möglich einzuschränken. Nur das Braten schützt vor Verlust, und erhält alle Bestandtheile des Fleisches in der richtigen Mischung bei einander.

Nach *Liebig* verliert das Fleisch beim Kochen 15 pCt. seines Gewichtes. 1 Litre Fleischbrühe, die aus etwa 1500 Grms. Fleisch, Zuthaten von Knochen, Salz, und Gemüse mit 5 Litres Wasser bereitet war, enthält nach *Chevreuil*:

16,917	Grm.	organische Stoffe.
10,724	,,	lösliche Salze (Phosphorsaures Kali und NaCl).
0,539	,,	schwer lösliche Salze (Phosphate).
985,600	,,	Wasser.

Der Leim geht beim Kochen des Fleisches nur sehr langsam in die Brühe über: 1000 Theile derselben enthalten nur 1,5—2 Th. Leim, vom Kalbfleische, das reicher an Bindegewebe ist, etwas mehr.

Aus *Keller's* Analysen folgt, dass etwa $^4/_5$ der Salze, vornehmlich phosphorsaures Kali in die Brühe übergehen. Die Vertheilung der unverbrennlichen Theile des Fleisches in der Brühe und im ausgekochten Fleischrückstande ist folgende:

Salze der Fleischbrühe.		Salze des ausgekochten Fleisches.
PO_5	— 21,59	6,83.
{Cl	— 7,09	
{Ka	— 7,72	
{SO_3	— 2,95	
{KaO	— 3,47	
KaO	— 31,95	4,78.
$CaO PO_5$	— 2,51	1,66.
$MgO PO_5$	— 4,73	2,99.
$Fe_2 O_3 PO_5$	— 0,46	1,42.
Summa	82,47	17,68.

Von grosser Bedeutung für die praktische Oekonomie sind die Conservirungsmethoden des Fleisches. Man kann getrost behaupten, dass das am meisten gebräuchliche Salzen (Pökeln) des Fleisches die verwerflichste von

allen Methoden sei. Die Salzlake zieht nämlich nicht allein die grösste Menge der Phosphorsäure und des Kali's aus dem Fleische aus, sondern auch beinahe alle Extractivstoffe, das lösliche Eiweiss und unvermeidlich auch einen grossen Theil des Myosins, das man aus Pökellake in der That durch Fällen mit verdünnten Säuren ausscheiden kann. Die Methode hebt also alle die wesentlichen Vorzüge, welche das Fleisch vor andern Nahrungsmitteln auszeichnet, auf. Ganz dieselben Vorwürfe, wenn auch nicht in gleichem Maasse, treffen die Räucherungsmethoden mit vorhergehendem schwächeren Pökeln.

Nach vorhandenen Untersuchungen sinkt der Kaligehalt des Schweinefleisches von 37,79 (pCt. der Asche) durch das Pökeln und Räuchern auf 5,30, die Phosphorsäure von 44,47 auf 4,71; der Kaligehalt des Ochsenfleisches von 35,94 durch Einsalzen auf 24,70, die Phosphorsäure von 34,36 auf 21,41 (pCt. der Asche).

In England kommt in neuester Zeit ein anscheinend vortreffliches Verfahren in Gebrauch, das in dem Einschmelzen des ganz frischen Fleisches in reines, geruch- und geschmackloses Paraffin besteht.

Nach den Vorschlägen *Liebig's* wird jetzt zu einem verhältnissmässig niederen Preise auch ein Fleischextract verkauft, das alle löslichen Bestandtheile des Fleisches, mit Ausschluss des Leimes, der Eiweisskörper und des Fettes enthält. Dieses Extract hält sich jahrelang auch unter Einwirkung der Luft unverändert und liefert mit verschiedenen Wassermengen verdünnt ein Nahrungsmittel, das der Brühe von jeder beliebigen Stärke gleich zu stellen ist. Der Werth des Fleischextractes als Nahrungsmittel beruht auf der Gegenwart des zur Gewebebildung nothwendigen Kali's und der Phosphorsäure, besonders also in dem reichlichen Gehalte an phosphorsaurem Kali, während die übrigen Bestandtheile darin alle auf das Nervensystem wirkenden Stoffe der Fleischbrühe ersetzen. Bei dem niedrigen Preise des Fleisches in gewissen Ländern, wie in Südamerika, und bei der Unmöglichkeit, das dort disponible Fleisch bis jetzt zweckmässig conservirt in den Handel zu bringen, ist die Fleischextractbereitung jedenfalls die beste ökonomische Ausbeutung jenes werthvollen Materials.

Der Versuch im Fleischextracte noch den gesammten Eiweissgehalt des Fleisches, als Syntonin unterzubringen, indem man das Fleisch mit sehr verdünnter Salzsäure extrahirt und die Lösung eindampft, hat bis jetzt zu ziemlich ungünstigen Resultaten geführt, weil ein solches Extract sich beim Aufbewahren zersetzt. Man bemerkt dies leicht an dem Geschmacke des Extractes nach altem Käse, der wohl von der Entstehung flüchtiger Fettsäuren aus dem Eiweiss herrührt.

Die glatten Muskelfasern.

Die glatten Muskelfasern (Syn. organische Muskeln, unwillkürliche Muskeln, contractile Faserzellen), weichen in Betreff ihrer Function von den quergestreiften nicht ab. Wenn auch ihre Contraction gewöhnlich beträchtlich langsamer verläuft, so ist doch die Zuckungscurve wohl länger, aber nicht anders gestaltet, als die der quergestreiften Muskeln. Auch die wellenartige Fortpflanzung der Contraction wurde von *Heidenhain* an diesen Muskeln so gesehen, wie sie zuerst *Remak* für die quergestreiften Muskelfasern beschrieb. *Brücke* hat endlich den Nachweis geführt, dass auch diese Muskeln aus Gemischen von einfachbrechenden und doppelbrechenden Substanzen bestehen. In der Regel sind die doppelbrechenden Theile (Disdiaklasten) jedoch nicht zu Fleischprismen zusammengeordnet, sondern durch die ganze isotrope Substanz zerstreut, wobei dann auch die Querstreifung fehlt. Beobachtungen über zeitweise regelmässige Anordnung der Disdiaklasten, sowohl zu grösseren Gruppen (Fleischprismen) wie dieser zu Scheiben (Querstreifen) mehren sich jedoch in neuerer Zeit derart, dass man versucht wird zu glauben, die Querstreifung gehe auch diesen Muskeln im Allgemeinen nicht ab. Das Letztere gilt besonders in Betreff vieler bisher für glatt gehaltener Muskeln der Wirbellosen (Mollusken, *Margo*). Wenn demnach alle Muskeln vielleicht im Baue der eigentlichen contractilen Substanz übereinstimmen, so liegt die Differenz zwischen den glatten und quergestreiften Muskelfasern mehr darin, dass die ersteren meist kleiner sind und nur e i n e n Kern besitzen. Ein Hülle oder Sarkolemm ist nicht an allen glatten Muskelfasern nachgewiesen, was wohl zum Theile daran liegt, dass dieselbe entweder n u r in Form einer breiteren Rindenschicht vorhanden ist, oder, dass neben dieser (niemals körnigen) ein in der Lichtbrechung kaum verschiedenes Häutchen (Sarkolemma) existirt. An den Muskeln des Uterus ist es *Kölliker*, dem Entdecker der glatten Muskelfasern, indess gelungen, eine hautartige Hülle isolirt zu beobachten.

Die glatten Muskelfasern können nach dem Absterben oder durch den Einfluss mancher Reagentien so gut Fibrillen liefern wie die quergestreiften (*Holst*, *Wagener*, *Rouget*). *Heidenhain* sah ferner an absterbenden Muskelfasern des Rinderdarmes auch Neigung zum Zerfallen in breitere Querscheiben.

Etwas der Todtenstarre analoges ist auch an den glatten Muskelfasern zu erkennen: eine physiologisch frische Harnblase oder ein Darm zeigen z. B. für das Gefühl, falls sie nicht contrahirt sind, grössere Weichheit als 4—5 Stunden nach dem Tode. Bestimmt man ferner mittelst einer Quecksilbersäule den Druck, welcher nöthig ist, um die contrahirte Harnblase eines soeben getödteten Hundes bis zur annähernden Herstellung der Kugelform zu erweitern, und wiederholt man denselben Versuch nach einigen

Stunden an der inzwischen wieder entleerten Blase, so zeigt sich, dass mindestens der doppelte Druck nothwendig wird, um sie überhaupt wieder zu erweitern. Einmal gedehnt und dann entleert, genügt für die dritte Erweiterung dagegen ein weit geringerer Druck. Der Versuch zeigt also ganz ähnliche Elasticitätsveränderungen der Blase, wie die vom quergestreiften Muskel beim Uebergange zur Todtenstarre bekannten.

Ob die glatten Muskeln der Wirbelthiere ein gerinnbares Plasma enthalten, ist nach den vorliegenden Versuchen noch zweifelhaft. *Heidenhain* und *Hellwig* konnten aus blutfreien glatten Muskeln des Hundes durch Auspressen nur eine neutrale, schwach opalisirende Flüssigkeit erhalten, die nur dann in der Ruhe etwas dichtere Flocken absetzte, wenn sie nicht filtrirt war. Die Flockenbildung beruhte also wahrscheinlich auf Zusammenballen der die Opalescenz bedingenden, präformirten, festen Theilchen. Bei 45—49° trübte sich jedoch auch die filtrirte Flüssigkeit, und bei 58° bildeten sich deutliche Flocken. Die Reaction der Flüssigkeit wurde dabei nicht deutlich sauer. Man konnte kaum erwarten, den Versuch anders ausfallen zu sehen, auch wenn die lebenden Faserzellen gerinnbares (myosinhaltiges) Plasma enthielten, denn 1) wurden die Muskeln eines Säugethieres benutzt, von denen man weiss, dass sie überhaupt zu schnell, besonders während des Pressens, starr werden, um etwas anderes als Muskelserum, statt des Plasma's hergeben zu können, und 2) stehen dem Auspressen des contractilen Inhaltes der kleinzelligen, glatten Muskeln ganz andere Hindernisse entgegen, als dem gleichen Versuche an den grösseren, schlauchartigen, quergestreiften Muskelfasern.

Nach Beobachtungen von *du Bois* reagiren die glatten Muskelfasern des Vogelmagens, des Rinderdarms und der Aorta im Leben alkalisch und bewahren diese Reaction auch durch alle Stadien des Absterbens hindurch bis zur Ammoniakentwickelung bei der Fäulniss. Auch Behandlung mit warmem Wasser erzeugte keine saure Reaction. *Bernstein* fand dagegen den hinteren Schliessmuskel von *Anodonta* schon im Leben sauer, die Muskeln des Fusses der Muschel dagegen alkalisch. Vielleicht erklärt sich die Differenz aus der fast beständigen Contraction des Schliessmuskels. Aus diesen Muskeln konnte jedoch ein in 24 Stunden bei Zimmertemperatur, bei 45° C sogleich gerinnender Saft ausgepresst werden. Das Filtrat von dem in niederer Temperatur geronnenen Safte, das also das Serum der glatten Muskeln darstellte, gerann bei 45° C nicht mehr, sondern erst wieder bei 75° C.

Die Eiweisskörper der glatten Muskeln sind bei der geringen Kenntniss, die wir nach dem eben Gesagten von ihrem Plasma haben, sehr unzureichend bekannt. Dass man mittelst sehr verdünnter Salzsäure Syntonin daraus darstellen könne, kann nicht auffallen, weil es überhaupt kein Eiweiss und kein eiweisshaltiges Gewebe giebt, aus dem man es nicht könnte. Das Neutralisationspräcipitat aus der Syntoninlösung fand *Lehmann* von gleicher Zusam-

mensetzung und gleichen Reactionen mit dem der quergestreiften Muskeln. Nach *Lehmann* nimmt eine Kalisalpeterlösung von 6 pCt. aus mit Wasser gewaschenen und extrahirten glatten Muskeln keinen in der Hitze gerinnbaren Eiweisskörper auf, eine Beobachtung, welche nicht direct gegen das Vorkommen von Myosin zu deuten ist.

Auffallend, vielleicht aber erklärlich aus der vielen glatten Muskelfasern abgehenden Säurebildung beim Absterben, ist das Vorkommen sehr beträchtlicher Mengen von Kalialbuminat. 100 Th. trockner Substanz der mittleren Haut der Carotis enthalten nach *M. Schultze* unter 39 pCt. löslichen Stoffen 21 pCt. Kalialbuminat.

Ausser den Eiweissstoffen sind aus dem Safte der glatten Muskelfasern dargestellt: Kreatin, Milchsäure, Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure. *Valenciennes* und *Frémy* fanden in den Muskeln von Cephalopoden und Acephalen neben Kreatinin auch Taurin. Die Aschenbestandtheile wurden bis jetzt sehr abweichend von denen der quergestreiften Muskeln gefunden, nämlich immer reicher an Natron als an Kali.

Zwischen den glatten Muskelfasern existirt ausser dem Bindegewebe noch ein anderes accessorisches, nämlich eine Kittsubstanz, welche auch die am dichtesten aneinanderliegenden Zellen trennt. Dieselbe fixirt sehr leicht Silbersalze und schwärzt sich damit im Lichte.

Das contractile Protoplasma

kommt bei den Wirbelthieren vorzugsweise in membranlosen, einen oder mehrere Kerne umfassenden Massen vor. Bei niederen Thieren, welche eigentlicher Muskeln entbehren, ersetzt es dieselben als ausschliesslicher Bewegungsapparat. Höchst wahrscheinlich beruht auch die Bewegung der Cilien an den Flimmerzellen und vieler Infusorien auf der Thätigkeit contractilen Protoplasma's. Die mechanische Arbeit, welche ferner alle Zellen des Thier- und Pflanzenreiches im Theilungsacte verrichten, scheint auf ihr contractiles Protoplasma zurückgeführt werden zu müssen.

Jedes Protoplasma enthält zwar feste Körnchen, aber keine doppelbrechenden Theile. Nur für einzelne contractile Zellen sind künstliche Reize bekannt. Das Protoplasma der Pflanzenzellen, der Infusorien und Rhizopoden, und der Corneazellen des Frosches contrahirt sich durch elektrische, mechanische, thermische oder chemische Reize, während die beweglichen Zellen des fibrillären Bindegewebes, und die farblosen Blut-, Lymph- und Eiterkörperchen nur sog. spontane Bewegungen erkennen liessen, mit andern Worten, nur bei unbekannten Reizen sich contrahiren.

Alles Protoplasma gerinnt zwischen 35 und 50° C, worauf die Contractilität natürlich verloren geht. Ferner bedarf alles Protoplasma des Sauer-

stoffs zu seiner Thätigkeit, in H und CO_2 verliert es diese zunächst und erstarrt hernach. Vor der Erstarrung kehrt durch O die Erregbarkeit wieder, und dort, wo die Erregungsursachen, die Reize, unbekannt sind, auch die spontane Bewegung. Wo man künstlich zu reizen vermag, wie bei den Amoeben und den Pseudopodien der Rhizopoden, lässt sich die Wiederkehr der Erregbarkeit im O und ihr Schwinden in H und CO_2 mittelst der elektrischen Reizung leicht constatiren. Bei den Amoeben gelingt es zugleich nachzuweisen, dass der ruhende Zustand der ausgebreitete, flache, gelappte etc. ist, dem gereizten hingegen die vollständige Kugelgestalt entspricht.

Aus dem Verhalten der genannten Theile grösserer Organismen und ganzer Infusorien (Amoeben) zu Wasser, sehr verdünnten Säuren und zu Salzlösungen und aus dem Erstarren bei niederen Temperaturen wird es sehr wahrscheinlich, dass sie sämmtlich viel Myosin enthalten.

Die farblosen Blutkörperchen zersetzen sehr schnell Wasserstoffsuperoxyd, ebenso Eiterkörperchen (*Schönbein*). Nach *F. Hoppe-Seyler* enthalten die ersteren auch Protagon, was *Fischer* für die Letzteren zuerst nachwies. Das contractile Protoplasma der Myxomyceten (Aethalium septicum), enthält sehr bedeutende Mengen Glycogen, dessen Identität mit dem der Leber und der embryonalen Muskeln leicht festzustellen ist.

Nur abgestorbenes (erstarrtes) Protoplasma fixirt gelöste Pflanzenfarben (*Nägeli, Mohl*) und gelösten Carmin.

Das Nervengewebe.

Im Nervengewebe sind 3 Bestandtheile zu unterscheiden: 1) die leitenden Fasern, 2) die Nervenzellen, 3) die sensiblen und motorischen Endapparate. Die chemische Untersuchung hat mechanischer Hindernisse wegen bis jetzt fast nur auf die leitenden Fasern Rücksicht nehmen können.

Die Nervenfasern

(Syn. Nervenröhren. Nervenprimitivfasern.)

bestehen aus einer häutigen mit Kernen versehenen Scheide (*Schwann*'sche Scheide) und dem Inhalte. In der Mehrzahl aller Nerven enthält die Scheide eine glänzende, periaxiale Marksubstanz, und eine weniger glänzende Axensubstanz, den Axencylinder. Manche Nerven dagegen bestehen nur aus marklosen Axencylindern, die häufig zu mehreren in Bündel vereinigt. in einer *Schwann*'schen Scheide liegen, ferner aus ganz nackten, selbst scheidenfreien Axencylindern, oder endlich aus Axencylindern mit Markumhüllung ohne *Schwann*'sche Scheide. Bei der zweiten Art der Nerven

(*Remak*'schen oder grauen Fasern) kommen im Binnenraume der Scheide auch noch Kerne vor, welche theilweise in die Axencylinder selbst eingeschaltet sind. Ein geringer Marküberzug wird bei einzelnen Axencylindern ihrer Bündel auch öfter beobachtet, und ausserdem ist bei ihnen die gemeinsame Scheide häufig sehr dick, und mit mehrfachen Lagen oft alternirend stehender Kerne versehen.

Ob die gewöhnlichen markhaltigen sog. dunkel- oder doppeltcontourirten Nervenfasern während des Lebens Axencylinder enthalten, ist eine noch heute nicht erledigte Frage. Es steht fest, dass man den Axencylinder ohne eingreifende Behandlung nicht im Innern sichtbar machen kann. Man schliesst aber auf seine Präexistenz aus folgenden Gründen: 1) Verhält sich der axiale Theil der physiologisch frischen Nervenfaser zum polarisirten Lichte anders als der periaxiale (*Klebs*), 2) gleicht der durch die verschiedensten Methoden sichtbar gemachte Axencylinder vollkommen den Axencylindern markfreier Nervenfasern, 3) zeigt die markhaltige Nervenfaser überall, wo die periaxiale Markschicht unterbrochen ist, oder an gewissen Stellen, wo dieselbe constant mit scharfer Absetzung plötzlich schwindet, Gebilde mit allen Eigenschaften nackter Axencylinder. Diesen Gründen gegenüber kann an der Existenz markhaltiger und Axencylinder bergender Nervenfasern kaum gezweifelt werden. Will man für diese Nerven dennoch die Axencylinder bezweifeln, so legt die Consequenz den Zwang auf, zweierlei chemisch verschieden zusammengesetzte Nerven anzunehmen, nämlich solche, welche aus innigen Gemischen von Markkörpern und Axencylinderbestandtheilen bestehen, und solche, welche nur die Letzteren enthalten.

Die *Schwann*'sche Scheide verhält sich gegen Reagentien ganz so wie das Sarkolemma, d. h. viel resistenter als Bindegewebe, und weit hinfälliger als das elastische Gewebe. Was für das Sarkolemm in dieser Hinsicht gilt, hat für die *Schwann*'sche Scheide dieselbe Gültigkeit, weshalb wir einfach auf das bei jenem oben erörterte verweisen können.. Die Scheide aller motorischen Nervenfasern bildet endlich mit dem Sarkolemma communicirende Röhren: es ist keine Demarkationslinie an der Stelle zu bemerken, wo beide Häute in einander übergehen, und den Axencylinder zur contractilen Substanz durchtreten lassen.

Die lebende Nervenfaser hat die Eigenschaft, durch eine Anzahl von Mitteln (Nervenreize) in den erregten Zustand überzugehen, als deren Folge bei den sensiblen Nerven Empfindungen in den Centralorganen, bei den motorischen Fasern Bewegungen der Muskeln und contractilen Zellen, oder Secretionen der Drüsen entstehen. Der Erregungsvorgang pflanzt sich mit solcher Langsamkeit durch die Nervenfaser fort und die Geschwindigkeit ist in so hohem Grade abhängig von der Temperatur, dass derselbe kaum anders gedacht werden kann, als geknüpft an chemische Processe, die von Querschnitt zu Querschnitt des Nerven fortschreiten. Der Erregungszustand ist begleitet

von einer Abnahme (negative Schwankung) des elektrischen Stromes, welchen der ruhende Nerv regelmässig zeigt (*du Bois-Reymond*). Ausser elektrischen, thermischen und mechanischen Reizen sind auch chemische Nervenreize in grosser Zahl bekannt. Indessen ist die Zahl chemischer Mittel für den Nerven weit geringer, als für den Muskel. Da die chemische Zusammensetzung des axialen Theiles der Nervenröhre nur höchst unvollkommen bekannt ist, so kann man sich keinerlei Vorstellung über die Ursachen machen, weshalb einige chemische Agentien als Reize wirken und andere nicht. Nur ein Schluss ist mit Sicherheit zu ziehen aus der chemischen Reizung, das ist die augenscheinliche bedeutende Differenz im chemischen Baue zwischen nervöser (leitender), und musculärer (contractiler) Substanz. Concentrirte neutrale Alkalisalzlösungen, und die ätzenden Alkalien selbst bis zu einer Verdünnung von 0,1 pCt. wirken zwar auf beide Organe erregend, Ammoniak hingegen ist ohne alle Wirkung auf die Nerven, während es den Muskel bekanntlich schon in minimalen Mengen zu Zuckungen und Tetanus veranlasst. Aehnliche, wenn auch nicht so absolute Differenzen werden für viele Säuren und die Metallsalze beobachtet. Die meisten der Letzteren sind ohne alle Wirkung auf die Nerven, ausnahmslos und selbst in sehr verdünnten Lösungen, wirksam für den Muskel, und die Säuren sind meist nur in erheblicher Concentration Nervenreize, in tausendfacher Verdünnung aber schon Muskelreize. Endlich giebt es Stoffe, wie concentrirtes Glycerin, welche vom Nerven aus Tetanus veranlassen, vom Muskel aber, so weit er nervenfrei ist, nicht einmal Zuckung auslösen.

Nach den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen verhalten sich die sensiblen Nerven auch gegen Reize genau so, wie die motorischen, und da sie in allen übrigen, den histologischen und elektromotorischen Eigenschaften z. B., ebenfalls mit jenen übereinstimmen, so ist kein Grund vorhanden, Verschiedenheiten zwischen ihnen anzunehmen. Dasselbe gilt natürlich auch für die chemische Zusammensetzung. Wo scheinbare Verschiedenheiten vorkommen, liegen diese immer nur in den allerdings durchaus abweichenden Endapparaten motorischer und sensibler Nerven. Geringe Abweichungen mögen sich ausserdem wohl ausbilden können, durch etwas differente Ernährungsvorgänge, wie sie die sehr mannigfaltige Versorgung mit Blutgefässen an den Enden vermitteln kann. Unterschiede in der Zahl der Reizungen, die ein Nerv während der normalen Lebensbedinguugen zu bestehen hat, dürften sich endlich auch in der chemischen Zusammensetzung durch quantitative Differenzen wiederspiegeln.

Die chemische Untersuchung zu physiologischen Zwecken stösst bei den Nerven auf die natürlichen Schwierigkeiten, wie bei allen organisirten Gebilden, vielleicht aber nur in gleich hohem Grade, wie bei den Muskeln. Sind die Veränderungen der Erregbarkeit bedingt durch beginnende chemische Leichenveränderungen, so ist natürlich ein Verfahren nöthig, das

sofort alle derartigen Veränderungen abschneidet und dafür bekannte, übersehbare, an die Stelle setzt.

Vom lebenden Nerven wissen wir ausser seiner am Zustande der Endorgane kenntlichen Erregbarkeit, dass er eine gleichförmige Markschicht enthält, dass er elektrische Ströme in regelmässiger Richtung von der Oberfläche zum Querschnitte zeigt, dass er unter dem Einflusse zugeführter elektrischer Ströme sich säulenartig polarisirt, d. h. in den elektrotonischen Zustand übergeht, und dass sein Strom unter dem Einflusse von Reizungen abnimmt, negative Schwankung zeigt. Der todte Nerv dagegen wirkt nicht mehr nach Reizungen auf seine Endorgane, ist stromlos oder zeigt unregelmässige selbst umgekehrte elektrische Ströme, keinen Elektrotonus, und keine negative Schwankung, und seine Markscheide zeigt Einkerbungen, selbst Unterbrechungen.

Funke hat die von *du Bois* über die Reaction des lebenden, erregten und todten Muskels gegen Pflanzenfarben angestellten Versuche für die Nerven wiederholt und gefunden, dass der Querschnitt des lebenden Nerven alkalisch reagirt, während der des tetanisirten und des abgestorbenen saure Reaction annimmt.

Da man keine anderen Thatsachen kennt, welche chemische Veränderungen des Nerven im erregten Zustande andeuteten, und da es *Helmholtz* selbst mit den empfindlichen thermoelektrischen Apparaten nicht gelingen wollte, eine nur $\frac{1}{1000}{}^{0}$ betragende Temperaturdifferenz im Tetanus nachzuweisen, so liegt in der sauren Reaction das einzige Factum, welches den Ablauf chemischer Processe während der Erregung wirklich bewiese. Um so mehr ist es zu hoffen, dass die Angabe *Funke's* baldigst bestätigt werde.

Die brennende Frage, welche die Physiologie an die physiologische Chemie stellt, ist die über die Beschaffenheit und die chemische Zusammensetzung des Axencylinders, des wesentlichen, die Erregung leitenden Theiles der Nervenfaser. Nur durch mikro-chemische Reactionen hat man bis jetzt versuchen können, die Antwort zu geben.

Dieselbe ergiebt, dass der Axencylinder hauptsächlich aus Eiweisskörpern mit einer höchstens unwesentlichen Beimengung von Fett bestehe. Sein Verhalten gegen Essigsäure, Salzsäure in grosser Verdünnung, concentrirte und verdünnte Alkalien, worin er quillt, und sich theilweise löst, so wie das zu heisser Salpetersäure, wodurch er schrumpft und sich gelb färbt, ist das des Eiweisses. Da er an Kochsalzlösungen von 10 pCt. offenbar nur einen Theil seiner Bestandtheile abgiebt, so kann er nicht ganz aus Myosin bestehen. Auch die Resistenz gegen verdünnte HCl, die ihn nie ganz auflöst, sondern nur etwas Syntonin extrahirt, spricht dagegen. Dass er aus leimgebenden Gewebe bestehe, wie *Mulder* angenommen, ist durch Nichts erwiesen, vielmehr zeigt er sich gegen siedendes Wasser lange resistent.

Sehr wahrscheinlich besteht der Axencylinder aus keiner homogenen Substanz, sondern aus mindestens 2 Schichten, denn *Mauthner* fand, dass sehr dicke Axencylinder, aus dem Rückenmarke der Fische, einen breiteren Randtheil besitzen, der sich in ammoniakalischem Carmin minder roth färbt, als der schmälere axiale Theil. Der Axencylinder ist auch in der Regel nicht cylindrisch, sondern platt, bandartig, wo er sehr dick ist, auf dem Querschnitte häufig bohnenförmig. So lange der Nerv erregbar ist, zeigt er keine Neigung gelösten Carmin zu fixiren; die Färbung tritt immer erst nach dem Verluste der Erregbarkeit ein. Stärkere Anschwellungen und feine Varicositäten, die man in den künstlich sichtbar gemachten Axencylindern wahrnimmt, enthalten keinen Beweis für nachträgliche Leichengerinnungen in der Substanz des Axencylinders, denn man sieht sie auch an frischen, noch erregbaren, freien, nackten Axencylindern der Cornea und anderer Localitäten. Gleichwohl wird aber die Existenz einer flüssigen und gerinnbaren Masse im Axencylinder wahrscheinlich, weil man ihn an frischen, schnell zerrissenen Nervenfasern niemals mit abgebrochenen Stümpfen enden sieht, sondern entweder zu äusserst feinen Fäden ausgezogen, oder mit einer klumpigen Anschwellung endend. Doppeltbrechende Theile enthält der Axencylinder, obwohl er nie wirklich homogen ist, vielmehr immer etwas granulirt aussieht, nicht.

Die Markscheide der Nervenfasern ist im ganz frischen Zustande homogen und bildet eine nirgends unterbrochene, starkglänzende periaxiale Schicht, welche von der *Schwann*'schen Scheide eng umschlossen wird. In Folge des starken Glanzes erscheint jede Nervenfaser auch im physiologisch frischen Zustande von sehr dunklen Contouren begrenzt, welche durch Beugung (Interferenz) des Lichtes an den Rändern zu Stande kommen. Dass diese Contouren jedenfalls doppelt sind, und dass es von der Einstellung des Mikroskops abhängt, ob der äussere Contour der breite dunklere, oder der schmälere ist, beruht indess nicht auf Interferenz, sondern darauf, dass man jedesmal nur Längsschnitte der Markscheide sieht, die also doppelt, und zwar ziemlich weit von einander, der Dicke der Schichte entsprechend, entfernt sein müssen. Hiermit sind also nicht zu verwechseln die Systeme feiner Interferenzlinien, welche den dunklen Contour, wo er zur Erscheinung kommt, stets begleiten. Stirbt der Nerv ab, so werden die äusseren Contouren wellig, es bilden sich Einkerbungen und nun erscheinen auch ähnliche dunkle und mehrfache Contouren in der Tiefe der Faser, zum Zeichen, dass der Cylindermantel, welchen die Markscheide darstellt, unterbrochen ist und dass sich das Mark zu einzelnen Tropfen zusammengezogen, deren Grösse und Gestalt allerdings sehr wesentlich bedingt ist durch die Formen der capillaren Räume zwischen der *Schwann*'schen Scheide und dem Axencylinder. Mit Unrecht ist diese Veränderung als Gerinnung des Markes

bezeichnet worden, sie spricht vielmehr für eine Gerinnung des axialen Theiles, des Axencylinders, welche das Auftreten neuer Formen von Capillarräumen zwischen diesem und der Scheide bedingen kann. Ist endlich auch keine Gerinnung des Axencylinders der Grund, so kann die Ursache der Erscheinung immer noch darin liegen, dass die Adhäsion der Marksubstanz zur axialen sich ändert, weil die letztere irgend welche chemische Veränderung erlitten. Als wirkliche Gerinnung im Nervenmarke ist vielleicht eher das Auftreten kleiner, weniger glänzender Körnchen darin zu betrachten. — Aus den Durchschnittsstellen frischer Nervenfasern sofort ausgepresst tritt das Nervenmark in grossen Tropfen hervor, welche sich mit der umgebenden Flüssigkeit (Eiweiss oder Wasser) nicht mischen, und ohne Frage von der Peripherie her sehr schnell Veränderungen erleiden, da sie, obwohl unter einander wieder zusammenfliessend oder verklebend, doch immer die Grenzen beider auch im Innern noch erkennen lassen. Diese Massen verändern sich bald weiter, die Contouren werden noch dunkler, es bilden sich mehr feste Theile darin, wie man erkennt, wenn das Präparat zerdrückt wird, und es treten auch freie Körnchen auf. Das frische Nervenmark färbt sich in Osmiumsäure (OsO_4) momentan schwarz, indem es metallisches Osmium reducirt. (*M. Schultze* und *Rudneff*.)

Die Untersuchung der Nerven im polarisirten Lichte lehrt, dass das Nervenmark, obgleich fliessend, doch feste Theile von vorneherein enthalte, denn die Nervenquerschnitte zeigen zwischen 2 Nicols gedreht dunkle oder helle Kreuze, so zwar, dass nur der periaxiale Theil, nicht der querdurchschnittene Axencylinder die Helligkeitsunterschiede erkennen lässt (*Klebs*). Dies ist erklärlich, wenn man annimmt, dass doppeltbrechende Körper (Krystalle), mit ihren optischen Axen radiär zum Centrum des Querschnittes gerichtet das Mark durchsetzen. Man kann dieser Annahme um so mehr beipflichten, als die Erscheinungen an der Oberfläche des Nerven im polarisirten Lichte ihr durchaus entsprechen (*Klebs*).

Um Material zu gewinnen war es bisher unvermeidlich, zur chemischen Untersuchung des Nervenmarkes das Gehirn zu verwenden. Die Chemie der Nerven fällt darum bis heute grossen Theils mit der des Gehirns zusammen. Wir schicken derselben deshalb die Bemerkung voraus, dass nur diejenigen Substanzen, welche in grosser Menge aus dem Gehirn dargestellt wurden, auf das Nervenmark zurückzuführen sind, andere dagegen, deren Quantität nur minimal ist, sowohl aus den Nervenzellen und den Axencylindern, wie aus dem Nervenmarke stammen können. Einen ungefähren Anhalt für die nachträgliche Localisirung der chemischen Körper geben einzelne schon lange bekannte Differenzen der grauen und der weissen Hirn- oder Rücken-

markssubstanz. Die Letztere enthält nämlich eine viel grössere Menge unter Umständen in Aether und auch in Alkohol löslicher Substanz und liefert eine weit phosphorsäurereichere Asche, als jene.

Chemie des Gehirns.

Die Gehirnchemie hat lange in tiefer Unklarheit gelegen, weil selbst die allergröbsten mechanischen Trennungsmethoden an dem trüben Brei, welchen Gehirnmasse mit den gebräuchlichen Lösungsmitteln bildet, den Dienst versagten. Erst *Liebig* gelang es durch längeres Kochen mit Barythydrat klare Gehirnextracte zu gewinnen, welche die Möglichkeit der Darstellung sog. Extractivstoffe, besonders krystallinischer, in Aussicht stellen konnten. In früheren Perioden hat man sich aus dem angegebenen Grunde von diesen Körpern fernhalten müssen und sich vorzugsweise den sog. Gehirnfetten der seifenartigen Emulsion zugewendet.

Vauquelin, der zuerst das Gehirn in dieser Richtung untersuchte, beschrieb zwei mit siedendem Alkohol extrahirbare Fette, ein weisses klebriges, und ein anderes röthliches von mehr flüssiger Beschaffenheit. Unter diesen suchte *L. Gmelin* zwei Körper auszuscheiden, nämlich das Cholesterin, das in *Vauquelin's* weissem Gehirnfett enthalten war, und das schon früh als ein besonderer Körper erkannt wurde, und eine andere Substanz, welche als Hirnwachs bezeichnet wurde. *Couerbe* fand statt der beiden *Vauquelin*'schen Körper, vier: Eléencéphalot, Stereaconot, Cerebrot und Cerencéphalot. Alle diese Stoffe sollten den Fetten nahe stehen, jedoch gleichzeitig Schwefel, Stickstoff und Phosphor enthalten. *Frémy* erkannte die *Couerbe*'schen Körper als Gemische und schrieb dem Gehirn neben Olein, Oelsäure, Margarinsäure (Gemisch von Palmitin- und Stearinsäure), die er zuvor mit Alkohol zu entfernen suchte, eine andere Substanz, die Cerebrinsäure zu, welche aus dem in Alkohol unlöslichen Theile des Hirns, zugleich mit Oleophosphorsäure und Cholesterin mit heissem Aether ausgezogen wurde. Um die Cerebrinsäure zu reinigen, welche nach *Frémy* anfangs nur an Kalk und Natron gebunden, erhalten wird, wurde die Masse in heissem absoluten Alkohol gelöst, mit etwas Schwefelsäure versetzt und heiss filtrirt, um etwaiges Eiweiss und Sulphate zu entfernen. Die aus dem Filtrate sich ausscheidende Cerebrinsäure wurde dann mit kaltem Aether von beigemischter Oleophosphorsäure (?) zu reinigen gesucht. *Frémy's* Cerebrinsäure enthielt Stickstoff und Phosphorsäure, stellte ein glänzend weisses nur in heissem Alkohol und Aether lösliches, in Wasser etwas quellendes Pulver dar. Mit Basen gab sie in Wasser lösliche Verbindungen. Später bezeichnete *Gobley* den *Frémy*'schen Körper als Cerebrin, unter Bestätigung des Phosphorgehaltes und der Quellbarkeit in Wasser. Neben diesem sollte aber eine zweite Substanz vorkommen, das Lecithin, bestehend aus fetten Säuren und Glycerinphosphorsäure. Auch die sog. Oleophosphorsäure, aus der *Frémy* neben Olein, Oelsäure und Phosphorsäure erhalten hatte, sollte nach *Gobley* nur in Oelsäure und Glycerinphosphorsäure zerfallen. Jedenfalls gebührt *Gobley* das Verdienst, nach dem Cholesterin wieder den ersten und in seiner Zeit einzigen wohl charakterisirten Körper des Gehirns, nämlich die Glycerinphosphorsäure dargestellt zu haben.

Bibra suchte die Cerebrinsäure nach ähnlichen Methoden zu gewinnen, wie *Frémy*. Er extrahirte getrocknetes Gehirn mit Wasser und kaltem Alkohol, kochte den Rückstand mit starkem Alkohol aus, und gewann die Säure durch Abkühlung des Extracts. Zur Reinigung suchte er sie zuerst an Kali durch Kochen mit Kalilauge zu binden, und die in Alkohol sehr schwer löslich gewordene Masse damit zu waschen. Mittelst HCl wieder ausgeschieden, wurde sie durch Lösen in heissem Alkohol, beim Erkalten wieder gewonnen. Die Substanz, welche *Bibra* erhielt, bildete ein weisses auf Wasser schwimmendes Pulver, das schliesslich darin quoll. Sie enthielt, wie die *Frémy*'sche Säure, Stickstoff und Phosphor. *Bibra* beobachtete zuerst, dass sie sich in kleinen Mengen aus heissem Alkohol beim Abkühlen ausscheidend, mikroskopische Krystalle bilde. Mit Kali, Baryt und mit Silberoxyd schien sie Verbindungen einzugehen.

W. Müller behandelte das durch Kochen des Gehirnbreies mit Barythydrat erhaltene Coagulum mit heissem Alkohol und Aether. Beim Erkalten der Filtrate schieden sich weisse Flocken aus, welche beim Trocknen rothgelb wurden und schliesslich eine weiche von Krystallen durchsetzte Masse bildeten. Mit Aether konnte daraus sämmtliches Cholesterin und ein saurer phosphorhaltiger Körper extrahirt werden. Was zurückblieb, löste sich bis auf einen dunklen harzigen Körper in Alkohol auf und setzte sich beim Erkalten als weisser, krystallinischer, pulveriger Körper wieder ab. Dieses Cerebrin *Müller's* ist nur in kochendem Alkohol und Aether löslich, von neutraler Reaction, quillt in heissem Wasser anfangs auf, und bildet später eine dünne milchige Flüssigkeit. Beim Kochen mit Salzsäure wird es zersetzt und liefert eine rothviolette Lösung. In Schwefelsäure löst es sich, wie *Frémy's* Cerebrinsäure mit tiefpurpurrother Farbe. Es enthält nur Stickstoff, keinen Schwefel und keinen Phosphor, und weicht auch darin von der *Frémy*'schen Säure ab, dass es sich in Alkalien, Ammoniak oder Barytwasser nicht löst, und keine Salze damit bildet.

Nach einer neueren Untersuchung von *O. Liebreich* scheint nun fast keiner der genannten Körper, weder das Cerebrin noch eine Cerebrinsäure, noch das Lecithin, noch irgend eins der sog. phosphorhaltigen Fette im Gehirn zu präexistiren, vielmehr enthält das Gehirn im wesentlichen einen Körper in grosser Menge, aus dessen Zersetzungen vielleicht die vielfachen Substanzen, welche früher als Hirnbestandtheile galten, abgeleitet werden können. Dieser Körper ist das Protagon.

Das **Protagon**. Darstellung. Nachdem das Gehirn durch Einspritzen von Wasser in die Carotiden vom Blute befreit worden, wird es fein zerschnitten und zerrieben, und mit Wasser und Aether bei 0° unter öfterem Umschütteln behandelt. Der Aether nimmt das meiste Cholesterin, das Wasser die darin löslichen Bestandtheile auf, während ein viel reinerer Hirnbrei zurückbleibt, aus welchem das Protagon leicht mit Alkohol von 85 pCt. bei 45° C. in grossen Mengen extrahirt wird. Beim Abkühlen der alkoholischen Lösung auf 0° scheidet sich ein reichlicher, flockiger Niederschlag ab, der mit kaltem Aether so lange gewaschen wird, bis dieser kein Cholesterin mehr aufnimmt. Nach wiederholtem Lösen des so gereinigten Protagon's in schwach erwärmtem Alkohol, scheidet sich der Körper während langsamer Abkühlung als ein schneeweisser Niederschlag ab, der aus mikroskopischen radiär gestellten feinen Krystallnadeln, oder morgensternartigen Krystallgruppen besteht.

Ein anderer Weg der Darstellung des Protagons beruht auf seiner Löslichkeit in ätherischen Lösungen der eigenen Zersetzungsproducte, die nach Behandlung des Gehirns mit Wasser und Aether schon bei Zimmertemperatur entstehen. Neben Fettsäuren enthält dann der Aether das Protagon aufgelöst, das sich beim Abkühlen ohne jene ausscheidet. Durch Waschen mit kaltem Aether ist auch aus diesem Präparate das Cholesterin zu entfernen.

Nach *Liebreich's* Analysen wird die Zusammensetzung des Protagons vielleicht durch die empirische Formel $C_{232}H_{240}N_4PO_{44}$ ausgedrückt.

Das Protagon nimmt über Schwefelsäure getrocknet, bevor es ganz wasserfrei wird, ein wachsartiges Ansehen an; ganz wasserfrei bildet es ein leichtes, glänzendes, nicht hygroskopisches Pulver, das nur in warmem Alkohol oder Aether etwas löslich ist. In absolutem Alkohol löst es sich erst bei einer Temperatur die 55° C. übersteigt, jedoch unter beginnender Zersetzung. In Wasser quillt es stark auf zu einer durchsichtigen, kleisterartigen Masse, und nur in sehr viel Wasser löst es sich zu einer stets opalisirend filtrirenden Flüssigkeit. Beim Kochen mit concentrirten Salzlösungen tritt in der wässrigen Lösung flockige Coagulation ein, allein das Coagulum ist nach dem Auswaschen der Salze wieder in Wasser, warmem Alkohol oder Aether löslich und dann wieder krystallisirbar. In concentrirter Essigsäure löst sich das Protagon wie in Alkohol und scheidet sich beim Erkalten wieder krystallinisch aus. Schon unter 100° C. erleidet das Protagon Zersetzung, wobei das leichtflockige Pulver weich und knetbar wird.

Zersetzungen: Wird das Protagon mindestens 24^h mit gesättigtem Barytwasser gekocht, der überschüssige Baryt mit CO_2 entfernt und filtrirt, so erhält man in wässriger Lösung an Baryt gebundene Glycerinphosphorsäure, und eine Base, das Neurin, während ein anderer Theil der Zersetzungsproducte, besonders aus Fettsäuren bestehend, an Baryt gebunden unlöslich zurückbleibt.

Die Glycerinphosphorsäure ($C_6H_9PO_{12}$) wird aus dem eben genannten wässrigen Filtrate nach dem Concentriren desselben durch Bleiessig gefällt, mit SH vom Blei getrennt als stark sauer reagirende Flüssigkeit erhalten, die nicht ohne Zersetzung concentrirt werden kann. Mit Kalk bildet sie ein Salz ($C_6H_7Ca_2PO_{12}$), das in kaltem Wasser leichter löslich ist als in heissem, so dass es sich beim Sieden in charakteristischen Krystallblättchen ausscheidet. Auch mit Baryt erhält man ein in Wasser leicht lösliches Salz. Die Glycerinphosphorsäure ist zweibasisch.

Wie schon erwähnt, wurde die Säure von *Gobley*, der sie auch aus dem Eigelb erhielt, zuerst aus thierischen Organen dargestellt.

Pelouze erhielt sie durch Erhitzen von Glycerin mit wasserfreier oder glasiger Phosphorsäure auf 100° C. Durch Verdünnen der Masse mit Wasser und Neutralisation mit Barytcarbonat gewinnt man zuerst das lösliche Baryt-

salz, das natürlich keine Phosphorsäure enthält, und hieraus kann dann entweder durch Schwefelsäure direct, oder nach der Umwandlung in das Bleisalz, die Säure mit SH abgeschieden werden. Ihre künstliche Erzeugung ist in der folgenden Gleichung dargestellt:

$$\left.\begin{matrix}C_6H_5)''' \\ H_3\end{matrix}\right\} O_6 + \left.\begin{matrix}(PO_2)''' \\ H_3\end{matrix}\right\} O_6 = H_2O_2 + \left.\begin{matrix}C_6H_5)''' \\ H_2 \\ PO_2)''' \\ H_2\end{matrix}\right\} O_{10}$$

Glycerin. (3atomiger Glycerylalkohol.) — Dreibasische Phosphorsäure. — Glycerinphosphorsäure 2 basisch.

Die wässrigen Lösungen der glycerinphosphorsauren Salze geben die gewöhnlichen Reactionen der Phosphorsäure nicht, sondern erst nach dem Veraschen. Beim Verbrennen der Säure selbst hinterbleibt reine geschmolzene Phosphorsäure. Die Salze mit saurem schwefelsaurem Kali erhitzt geben den Geruch nach Acroleïn, dem Zersetzungsproducte des Glycerins.

Die Glycerinphosphorsäure entsteht durch Zersetzung, auch bei der Fäulniss, so leicht aus dem Protagon, dass man in allen Flüssigkeiten und Organen, aus welchen sie erhalten wurde, Protagon vermuthen darf. Da ferner diese Säure gerade Anlass giebt zur Entstehung stark saurer, phosphorsäurereicher Asche, so giebt die Letztere wiederum Andeutung auf Glycerinphosphorsäure. In der That wurde z. B. im Eiter, in den rothen und farblosen Blutkörperchen auf Grund solcher Vermuthungen das Protagon aufgefunden. Andrerseits legt der Umstand, dass *Frémy* nach dem Verbrennen seiner Oleophosphorsäure viel in Wasser lösliche Phosphorsäure erhielt, auch den Gedanken nahe, dass das Präparat entweder noch Protagon oder Glycerinphosphorsäure enthalten habe. Das Letztere ist um so wahrscheinlicher, weil die Chemie bis jetzt von einer Oleophosphorsäure Nichts weiss.

Das **Neurin.** Zur Gewinnung dieser Base wird die vom glycerinphosphorsauren Bleioxyde abfiltrirte Lösung durch SH vom Bleiüberschusse befreit, im Filtrat durch Eindampfen mit Oxalsäure die Essigsäure des zur Fällung benutzten Bleiacetates verjagt, die Oxalsäure mit Barytcarbonat entfernt, und die jetzt erhaltene stark alkalisch reagirende, wässrige Lösung mit Salzsäure genau neutralisirt, nach dem Einengen zur Syrupsconsistenz mit Platinchlorid zersetzt. Auf Zusatz von absolutem Alkohol erhält man jetzt das Neurinplatinchlorid als orangegelben Niederschlag, der aus Wasser in kleinen sechsseitigen übereinander geschobenen Tafeln krystallisirt. Nach *Liebreich's* Analysen wird die Zusammensetzung derselben durch die Formel $C_{10}H_{14}NCl_3Pt$ ausgedrückt. Nach Entfernung des Platins mit SH wird hieraus das salzsaure Neurin in feinen seidenglänzenden hygroskopischen Nadeln erhalten.

Neuerdings ist es *Liebreich* auch gelungen das Neurin selbst in feinen

Krystallnadeln zu erhalten. Nach den Analysen des Platindoppelsalzes muss das Neurin die Formel $C_{10}H_{13}N$, das saure Salz $= C_{10}H_{13}N$, HCl haben. Das Neurin ist also isomer mit dem Amylamin, (das auch als ein Product der trocknen Destillation des Leucins auftritt); doch ist das Neurin nicht unzersetzt flüchtig, wie jenes.

Säuren aus dem Protagon. Bei der Zersetzung des Protagons mit Barythydrat bleibt ein Theil der Producte mit diesem verbunden unlöslich zurück. Mit verdünnter Schwefelsäure und Aether behandelt giebt die Masse an letzteren Fettsäuren ab, die nach dem Verdunsten, Auflösen in Alkohol und Fällung mit alkoholischer Bleizuckerlösung als Bleiseifen erhalten werden können. Ein Theil der Bleiverbindungen ist in Aether löslich, jedoch scheint die Fettsäure, deren Bleisalz in den Aether übergeht, nicht Oelsäure zu sein, die bekanntlich Bleisalze von dieser Eigenschaft bildet. Nach *Liebreich's* Versuchen aus den in Natronseifen umgewandelten Verbindungen durch fractionirte Fällung mit Chlorbarium die Fettsäuren rein zu gewinnen, und aus den Analysen zweier Barytsalze so wie den Bestimmungen des Schmelzpunctes der daraus abgeschiedenen Säuren, wurde auf Stearinsäure, verunreinigt mit einer andern Fettsäure, die weder Palmitinsäure noch Oelsäure zu sein schien, geschlossen.

Mit Salzsäure unter Lichtabschluss gekocht liefert das Protagon eine gelbliche von weissen Flocken durchsetzte Flüssigkeit, welche letzteren keinen Phosphor enthalten, in der Krystallform viel Aehnlichkeit mit dem Protagon haben, aber in Wasser zu einer viel durchscheinenderen Masse aufquellen und sich in Alkohol zu einer im Lichte leicht zersetzlichen Flüssigkeit auflösen, unter starker Färbung und reichlicher Abscheidung eines braunrothen Pulvers.

Der Zerfall des Protagons beim Zersetzen mit Baryt kann nach der heutigen Kenntniss der Sache vielleicht durch folgende Formeln ausgedrückt werden.

$$
\begin{aligned}
\text{Protagon} &= C_{232}H_{240}N_4PO_{44} \\
&\underline{-\,C_{40}H_{52}N_4} = 4\ \text{Neurin}, \\
&= C_{192}H_{188}PO_{44} \\
&\underline{-\,C_6H_9PO_{12}} = \text{Glycerinphosphorsäure}, \\
&= C_{186}H_{179}O_{32} = \text{Rest, bestehend aus Fettsäuren (Stearinsäure etc.)}.
\end{aligned}
$$

Nach der jetzt theilweise bekannten Zersetzung des Protagons, dessen Mengen im Gehirn in der That weit grösser sind, als die irgend eines anderen von früheren Untersuchern daraus dargestellten Körpers, ist es nun allerdings nicht unwahrscheinlich, dass z. B. die *Frémy*'sche Cerebrinsäure ein Gemisch von Protagon und den daraus entstandenen Fettsäuren war; so würde sich der Stickstoff und der Phosphorgehalt der Cerebrinsäure

erklären. *W. Müller's* Cerebrin, das keinen Phosphor, aber Stickstoff enthielt, kann eine Verbindung des stickstoffhaltigen Neurins, mit einer stickstofffreien Fettsäure, eine Neurinseife mit den von *Müller* auch angegebenen neutralen, nicht sauren Eigenschaften sein. Dass ein phosphorhaltiges Fett existire, welches in Fettsäure und Glycerinphosphorsäure zerfalle, ist ausserordentlich unwahrscheinlich, weil noch nie ein solcher reiner phosphorhaltiger Körper aus dem Gehirn gewonnen wurde, der nicht zugleich Stickstoff enthielt.

Da das Protagon schliesslich Glycerin liefert, so können auch bei Zersetzungen von Gehirnmasse oder von Protagon selbst, noch weitere Producte aus dem Glycerin entstehen. In dieser Beziehung mag an die Propionsäure, Buttersäure, Ameisensäure und Essigsäure erinnert werden.

Das Protagon besitzt viele Eigenschaften, welche es wohl geschickt machen sich an der Zusammensetzung einer so eigenthümlichen Substanz, wie das Nervenmark eine ist, sehr wesentlich zu betheiligen. Da das Protagon krystallisirt, so liegt der Gedanke nicht fern, dass im Nervenmarke, entsprechend seinem Verhalten zum polarisirten Lichte Protagonkrystalle regelmässig, für den Querschnitt radiär angeordnet liegen. Die Quellbarkeit des Protagons in Wasser zu einer kleisterartigen, in dünnen Schichten durchsichtigen und stark glänzenden, mit überschüssigem Wasser sich äusserst langsam mischenden Masse, stimmt auffallend mit den jedem Histologen bekannten Eigenthümlichkeiten des Nervenmarkes überein. Auch in mikrochemischen Reactionen (Rothfärbung mit Schwefelsäure) und in der Bildung sog. Myelinformen gleichen sich Nervenmark und Protagon auffallend.

Wie schon oben erwähnt wurde, kommt es zu den eclatantesten Myelinformen des Nervenmarkes immer erst nach einiger Zeit, wenn entweder der Nerv schon lange abgestorben ist, oder wenn man das mit dem Deckglase zerquetschte Mark länger besonders mit Wasser in Berührung bringt. *Liebreich* hat nun gezeigt, dass das Protagon sich ähnlich verhält: ganz frisch in Wasser angequollen gleicht es höchstens den eben am Querschnitt einer Nervenfaser ausgetretenen Marktropfen, der Zersetzung in der Wärme und dem Lichte überlassen treten dagegen so auffällige und colossale Myelinfiguren auf, wie man sie an Nervenmark selbst selten eintreten sieht. Künstlich werden aus reinem Protagon sogleich die schönsten Myelinformen erzeugt, wenn man eine Fettsäure, z. B. ein Tröpfchen Oelsäure mit etwas Ammoniak versetzt, und in dieser Seife reines Protagon vertheilt. Ebenso erhält man die Formen beim Vermischen von etwas Protagon und Fettsäuren mit dem basischen Neurin. Es scheint demnach die Erscheinung bei der Zersetzung des Protagons hauptsächlich dadurch zu Stande zu kommen, dass sich Neurinseifen bilden, in welchen das noch unveränderte Protagon jene merkwürdigen Quellungen erleidet.

Frisches Nervenmark in der Nervenfaser, so wie die auf Druck am

Querschnitte austretenden Tropfen färben sich in einer wässrigen Osmiumsäurelösung sogleich schwarzblau. In dieser Reaction stimmt die Masse indess mit dem Protagon nicht überein, das vielmehr erst nach langer Einwirkung in gequollenen Zustande Osmium reducirt. Zersetztes, fettsäurehaltiges Protagon, also dasjenige, welches besonders ausgeprägte Myelinformen zeigt, färbt sich dagegen augenblicklich ganz so wie das Nervenmark selbst. Man kann aus dieser Differenz zweierlei schliessen: entweder ist im Nervenmarke ausser dem Protagon ein anderer stark reducirend wirkender Körper vorhanden, oder das Protagon zersetzt sich im unreinen Zustande, gemischt mit andern aber nicht reducirenden Körpern, wie es in der Nervenfaser vorkommt, ausserordentlich viel schneller, als im isolirten, reinen Zustande. Die letztere Annahme kann sich stützen auf die Erfahrung, dass reines Protagon in der That ziemlich schwer zersetzlich ist, während es sich im Hirn oder in den Nerven ziemlich schnell zersetzt; die erstere Annahme könnte dagegen ausgehen von einer schon während des Lebens bestehenden, der Leichenveränderung entsprechenden Zersetzung des Protagons in der Nervenfaser. Es verdient Beachtung, dass das Protagon bei seiner Zersetzung schliesslich sauer wird, so dass also die saure Reaction abgestorbener Nerven auf Protagonzersetzung beruhen kann.

Formen, wie die des ausgetretenen und zersetzten Nervenmarkes, beobachtet man häufig auch an thierischen Zellen, besonders pathologischer Bildungen. *Virchow* hat hieraus auf das weitverbreitete Vorkommen einer Substanz, die eben auch dem Nervenmarke zukomme, auf ein sog. Myelin geschlossen. Da man Myelinformen vorzugsweise da hat auftreten sehen, wo auch das Protagon vorkommt, und da sie aus diesem Körper sich bilden können, so wird man in den meisten Fällen aus ihrer Anwesenheit auf Protagon schliessen können. Indess giebt *Liebreich* an, dass er auch aus dem phosphorfreien Körper, welcher durch Behandlung mit Salzsäure aus Protagon entsteht, beim Mischen mit Fettsäuren und Alkalien Myelinformen erhalten habe. Die Möglichkeit der Entstehung von Myelinformen aus andern Stoffen, vielleicht aus Eiweiss, Seifen und Fett oder Cholesterin ist eben nicht auszuschliessen. Völlig unerwiesen ist indess die einmal von *Beneke* ausgesprochene Meinung, dass das sog. Myelin aus Glycerin und Gallensäuren bestehe. Nur die mit der *Pettenkofer*'schen Gallenprobe übereinstimmende Reaction des Protagons sowohl, wie der Eiweisskörper und der Fette, wie das häufige Vorkommen von Cholesterin neben jenen Stoffen, hat zu dieser abenteuerlichen Ansicht Anlass gegeben.

Nach der Auffindung des Protagons im Gehirn ist es jetzt nicht mehr wahrscheinlich, dass dieses Organ auch noch Fette, Fettsäuren, Oelsäure etc. in wesentlicher Menge primär enthalte.

Ein grosser Theil der Eiweisskörper des Hirns besteht nach *Hoppe-Seyler* aus Casein. Wird das Gehirn mit so viel Kochsalz und Wasser zer-

rieben, dass beim Sieden alles Protagon als Coagulum zurückbleibt, so enthält die abfiltrirende klare, meist neutrale Flüssigkeit Kalialbuminat (Caseïn), das durch Säurezusatz als weisser Niederschlag ausfällt.

Die vom ausgefällten Kalialbuminat abfiltrirende völlig eiweissfreie und ganz klare Lösung würde jedenfalls am besten zu verwenden sein, um die übrigen sog. Extractivstoffe des Hirns daraus zu gewinnen. *Jaffe* fand darin zuweilen Zucker, und erhielt durch Fällen der aus menschlichen Gehirnen erhaltenen Flüssigkeit mit Alkohol zuweilen eine weisse Substanz, die mit Iod ähnliche Farben annahm, wie Stärke, auch mit Schwefelsäure und mit Speichel in Zucker überging. *Grohe*, der zuerst auf zuckerbildende Substanzen im Gehirn aufmerksam machte, hielt sie für charakteristisch beim Diabetes.

Ausser Protagon und Eiweisskörpern enthält das Gehirn an organischen Stoffen noch: Cholesterin, Milchsäure, Inosit, flüchtige Säuren, (Harnsäure), Xanthin, Hypoxanthin, Kreatin, (Harnstoff, Leucin), und einen dem Leucin wahrscheinlich homologen Körper.

Das Cholesterin wurde schon bei der Darstellung des Protagons erwähnt. Zur Reinigung von Zersetzungsproducten des Letzteren muss es wiederholt aus heissem Alkohol und Aether umkrystallisirt werden. Es mittelst alkoholischer Kalilauge, oder durch Verseifen der Fettsäuren mit Kali abzutrennen, ist nicht zu empfehlen, weil es sich in Seifen sehr leicht auflöst. Nach *Bibra* soll die Menge des Cholesterins auf Hirnfette (Protagon?) bezogen für das menschliche Gehirn 30—33 pCt. betragen. Die weisse Substanz ist stets reicher daran, als die graue. Es steht dahin, ob das Cholesterin nicht auch als Zersetzungsproduct aus dem Protagon hervorgehe oder ob es im Hirn präexistire.

Die übrigen organischen Stoffe des Gehirns sind zuerst von *Scherer*, *Lerch*, *W. Müller* und *Neukomm* darin gefunden worden, deren Untersuchungsmethoden jedoch zu einer Zeit ersonnen wurden, als das Protagon noch unbekannt war. Für die Zukunft würde es sich jetzt wohl empfehlen andere Methoden aufzusuchen, z. B. die vorhin erwähnte Behandlung des Hirns mit siedenden Salzlösungen, oder die Verwendung der Wasserschicht, welche sich unter dem Hirnbrei und dem zur Extraction des Protagons angewendeten Aether befindet.

W. Müller's Verfahren aus dem Gehirnbrei klare Wasserextracte zu erhalten, ist kurz Folgendes: 1) Das Gehirn wird mit Barytwasser zur dünnen Milch zerrieben, nach 12—18 Stunden durch ein feines Sieb filtrirt, zum Sieden erhitzt, durch Leinen filtrirt, und der nicht mehr durch die Leinenporen gehende, immer noch flüssige Rückstand noch einmal aufgekocht und dann rasch filtrirt. Aus den Filtraten wird der Baryt mit CO_2 entfernt, die (vom Neurin) noch stark alkalische Flüssigkeit abgedampft und mit Alkohol ausgezogen, welcher Kreatin, Cholesterin und eine schmierige fettähnliche Substanz aufnimmt. 2) Das Gehirn wird nur mit Wasser zur dünnen

Milch zerrieben, so viel Bleizuckerlösung hinzugesetzt, bis sich nach 12—18 Stunden ein Niederschlag gut absetzt, dann durchgesiebt, zum Sieden erhitzt und durch Leinen filtrirt. Falls das Filtrat nicht ganz klar ist muss es noch einmal mit etwas Bleizucker erhitzt werden. Das klare Filtrat wird zunächst auf $^1/_4$ seines Volumens eingedampft, dann mit Bleiessig erhitzt, so lange ein Niederschlag entsteht, und nach einigen Stunden wieder filtrirt. Im Bleiessigniederschlage sind enthalten viel Inosit und wenig Harnsäure, während das Filtrat nach dem Entbleien mit SH, Milchsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Leucin und ein Homologon desselben, Kreatin, Harnstoff und flüchtige Säuren liefert.

Inosit kommt in sehr grosser Menge im Gehirn vor, nach *W. Müller* enthält das Ochsenhirn bis 0,8 pMille.

Milchsäure wurde zuerst von *Bibra* im wässerigen Hirnextracte gefunden. *W. Müller* stellte sie aus der vom Bleiessigniederschlage abfiltrirenden Lösung dar, durch Abdampfen, Ansäuern mit Schwefelsäure, Behandeln mit Alkohol, genaue Ausfällung des in den Alkohol übergegangenen Schwefelsäureüberschusses mit Barytwasser, und Bindung der freien Milchsäure an Kalk. Das Kalksalz enthielt 5 Aeq. Krystallwasser; die Milchsäure des Gehirns ist also keine Fleischmilchsäure, sondern mit der durch Gährung aus Zucker erhaltenen identisch. Ihre Menge im Gehirn ist sehr bedeutend, im Ochsengehirn etwa = 0,5 p.M. Da das Hirn so reich an Inosit ist, so kann die Milchsäure vielleicht aus diesem stammen.

Bei der Destillation des angesäuerten milchsäurehaltigen Rückstandes werden Ameisensäure und Essigsäure im Destillate erhalten, letztere sicher hauptsächlich aus den zur Fällung benutzten Bleiacetaten stammend.

Harnsäure wurde von *Müller* im Bleiessigniederschlago des Extractes vom Ochsenhirn gefunden, jedoch nur 0,6 Grms. in 50 Pfund Gehirn.

Xanthin und Hypoxanthin fand *Scherer* in sehr geringer Menge im Gehirn. Beide Körper befinden sich zum Theil im Bleiessigniederschlage.

Kreatin fand *W. Müller* nur im menschlichen Gehirne (etwa 0,04 pCt.), nicht in dem des Ochsen.

Leucin wurde von *Frerichs* und *Staedeler* im Gehirn einer an acuter, gelber Leberatrophie Verstorbenen, später von *Neukomm* nach verschiedenen Krankheiten gefunden. *W. Müller* erhielt aus Ochsenhirn einen dem Leucin sehr ähnlichen Körper, der aber statt 10,68 pCt. N wie jenes, 13,89% N enthielt. Da *Gorup-Besanez* im Pankreas einmal ein Homologon ($C_{10}H_{11}NO_4$) des Leucins auffand, so ist der *Müller*'sche Körper (mit 13,58 pCt. N) vielleicht $= C_8H_9NO_4$. Demnach können im Thierkörper vielleicht vorkommen:

W. Müller's $C_8H_9NO_4$ = Butyrylamidosäure.
Gorup-Besanez's $C_{10}H_{11}NO_4$ = Valeralamidosäure.
Leucin $C_{12}H_{10}NO_4$ = Capronylamidosäure.

Harnstoff ist öfter nach verschiedenen Krankheiten im Gehirn gefunden worden. Sein Vorkommen im Gehirn der Knorpelfische kann nicht auffallen, und bietet daselbst ebenso wenig eine Handhabe für physiologische Schlüsse, wie das in den Muskeln von Rochen und Haien, weil alle Organe dieser Thiere förmlich mit Harnstofflösung durchtränkt zu sein scheinen.

Aus demselben Grunde kann auch *M. Schultze's* Entdeckung verhältnissmässig grosser Harnstoffmengen in den elektrischen Organen von *Torpedo* keinen Beweis für die Entstehung dieses Körpers als specifisches Product des Stoffwechsels nervöser Organe liefern. Von hohem Interesse ist der ebenfalls von *Schultze* geführte Nachweis des Kreatinins in den elektrischen Organen. Die Asche dieser Apparate enthält viel Kalkphosphat, etwas Chlornatrium und Spuren von Sulphaten. Sie enthalten ferner Mucin, und vielleicht auch Taurin und Milchsäure. Ihre Eiweisskörper sind noch nicht genauer studirt.

Unter den eben angeführten Substanzen verdienen vor Allem das Kreatin, die Milchsäure und der Inosit Beachtung, weil diese Stoffe, wie bekannt, auch in den Muskeln, ersteres darin sogar ausschliesslich, vorkommen. Das zuweilen beobachtete Vorkommen von Leucin im Gehirn weist noch auf keine so wesentliche Differenz des Stoffwechsels der Hirnsubstanzen, denen des Muskels gegenüber, hin, weil es in pathologischen Muskeln auch schon gefunden wurde. Mit Unrecht wurde darin eine Analogie des Hirns mit den leucinhaltigen Drüsen vermuthet.

Der Wassergehalt des menschlichen Hirns beträgt durchschnittlich 75 pCt.

Von den 25 pCt. festen Stoffen ist der grösste Theil verbrennlich, so dass im Ganzen auf 100 Th. feuchtes Gehirn nur etwa 0,1 Th. Aschenbestandtheile kommen. Die Asche des Gesammthirns enthält immer neben sauren phosphorsauren Salzen noch freie Phosphorsäure. *Breed* fand in 100 Th. dieser Asche:

Saures Kaliphosphat	55,24.
„ Natronphosphat	22,93.
„ Eisenphosphat	1,23.
„ Kalkphosphat	1,62.
„ Magnesiaphosphat	3,40.
Freie Phosphorsäure	9,15.
Chlornatrium	4,74.
Kalisulphat	1,64.
Kieselsäure	0,42.

Der getrocknete Rückstand der weissen Hirnsubstanz ist etwas reicher an Asche (= 1,72 pCt.) als der der grauen (= 1,16 pCt.). Die letztere Asche ist immer alkalisch und enthält weniger Phosphate als die erstere, zum Beweise, dass der Reichthum der Hirnasche an Phosphorsäure vom Protagon des Nervenmarkes herrührt.

Auch der Wassergehalt der grauen und der weissen Substanz ist verschieden, erstere enthält bis 88 pCt., die letztere immer weniger als 75 pCt., — durchschnittlich etwa 71 pCt.

Den Aschengehalt verschiedener Nerven des Menschen fand *Bibra* = 3,13 — 4,28 pCt., wenn die vermeintlichen Fette vorher mit Aether extrahirt waren.

Wie aus den im Vorstehenden mitgetheilten chemischen Thatsachen hervorgeht, erstreckt sich die Kenntniss der Nerven fast nur auf die des Markes; welche Thatsachen vielleicht auf die der grauen (Zell-) Substanz und auf die Zusammensetzung der Axencylinder zu beziehen wären, ergiebt sich aus den Betrachtungen im Eingange dieses Capitels.

Da die wesentlichen Functionen des Nervensystems sicher zunächst nur die der Ganglienzelle, der Axencylinder und der sensiblen und motorischen Endapparate sind, so erscheint aber gerade das Mark als etwas accessorisches. Die Richtigkeit dieses Ausspruches erhellt zugleich daraus, dass es Thiere giebt, deren ganzes Nervensystem überhaupt kein Mark führt, und dass ganze Theile des Nervensystems höher organisirter Thiere markfrei sind. Dennoch wird man die Marksubstanz und das darin enthaltene Protagon für keine überflüssige Zugabe zum Nervenapparate halten dürfen, denn sie ist es höchst wahrscheinlich, welche die nervösen Apparate auf grossen und verwickelten Gebieten allein befähigt, die Aufgabe der isolirten Leitung zu erfüllen, und sie ist es ferner wohl, welche der leitenden Faser den Schutz und die grosse Unabhängigkeit von chemischen Vorgängen in den Nachbarorganen gewährt.

In Betreff der isolirten Nervenleitung ist zunächst zu erwähnen, dass dieselbe nur für markhaltige Fasern erwiesen und überhaupt zu erweisen ist. In der grauen Substanz der Centralorgane ist sie noch durch kein Experiment dargethan, und eben so wenig für die grauen Fasern des Sympathicus. In den Sinnesorganen, dem Felde der erstaunlichsten Leistungen nervöser Apparate, wo der wesentlichste Nutzen für den Thierorganismus nur mittelst der isolirten Leitung erzielt werden kann, sind neuerdings von *M. Schultze* und *Rudneff* z. B. an den Stäbchen der Retina Markumhüllungen durch die Schwärzung, welche diese Apparate in Osmiumsäure annehmen, wahrscheinlich gemacht, und die Angaben über feine Markschichten an Fasern, die man früher für völlig markfrei hielt, mehren sich täglich. Wenn das Mark als Isolator für den nervösen Erregungsvorgang betrachtet werden soll, so geschieht es selbstverständlich nicht in dem älteren und durch *du Bois-Reymond's* Arbeiten ein für alle Male aus dem Felde geschlagenen Sinne, elektrische Ströme einzuschränken, welche den Nerven zwischen den Endigungen an der Peripherie und den Centren durcheilen, sondern

gerade im Anschlusse an die durch *du Bois* entdeckten Schwankungen des Nervenstromes während der Erregung, an die Veränderungen des elektromotorischen Verhaltens erregter Nerven. *Du Bois* hat bekanntlich gezeigt, dass die isolirte Leitung für den Fall des elektrotonischen Zustandes auch am markhaltigen Nerven nicht gilt, sondern dass der Elektrotonus einer Faser, in den Nachbarn secundären Elektrotonus, und beim Eintreten oder Verschwinden in der ersteren, auch Erregung in der letzteren bewirkt. Für die negative Schwankung des Nervenstromes bei nicht elektrischer und physiologischer Reizung, wissen wir nun allerdings, dass sie in einer Faser verlaufen kann, ohne die Nachbarn zu erregen, da wir aber mittelst stromableitender Vorrichtungen, den Nervenstrom von der Oberfläche des Nerven theilweise ableiten können, und an diesem während der Erregung die negative Schwankung bemerkbar wird, so beweist dies, dass auch diese Vorgänge durch das Mark nicht absolut isolirt werden. Dennoch wird man einer Substanz, die wie das Nervenmark und das Protagon einen sehr beträchtlichen galvanischen Leitungswiderstand besitzt, auch einen beträchtlichen beschränkenden Einfluss auf die Ableitung des Nervenstromes zuschreiben müssen, und in diesem Sinne ist ihre Bedeutung für die isolirte Leitung nicht zu unterschätzen.

Ernährung der Nerven.

Auch in Betreff der Vorgänge, welche man als die Ernährung der Nerven bezeichnen kann, verdient die Umhüllung des Axencylinders mit den Stoffen des Nervenmarkes besondere Beachtung.

Ein isolirtes Nerv-Muskelpräparat büsst bekanntlich seine Lebenseigenschaften um so schneller ein, je öfter und je stärker der Nerv gereizt wird. Da bei diesem Versuche jedoch ausser den Veränderungen der leitenden markhaltigen Faser, noch die ihrer Endapparate oder des Muskels selbst in Betracht kommen, so lässt sich der Antheil der ersteren an den Ermüdungserscheinungen schwer feststellen. Wenn man dagegen die Endapparate und die Muskeln unter gleichen Ernährungsbedingungen erhält, und nur die des Nervenstammes verändert, so treten Erscheinungen auf, welche nur auf Vorgänge im Innern der markhaltigen Fasern zu beziehen sind.

Den Physiologen ist es seit langer Zeit bekannt, dass herauspräparirte und an einer Stelle durchschnittene Nerven der Säugethiere ausserordentlich lange, viele Stunden lang erregbar bleiben, obgleich sie nach dem Gesammttode des Thieres mit ausserordentlicher Geschwindigkeit ihre Erregbarkeit verlieren. Dennoch ist ein solcher Nerv, soweit er aus der Wunde heraushängt, einem bedeutenden Wechsel der äusserer Bedingungen unterworfen: er kühlt stark ab und entbehrt aller Blutcirculation. Die mikroskopische

Untersuchung von Nerven, deren Blutgefässe mit gefärbter Masse injicirt sind, ergiebt nun allerdings, dass die Umspülung der Fasern mit Blut nur eine sehr geringe sein kann, da die Zahl der Blutgefässe sehr beschränkt, und das Capillarnetz ausserordentlich weit ist. Ja die überwiegende Zahl aller Nervenfasern tritt auf grosse Strecken in gar keine Berührung mit Blutgefässen. Man kann schon hieraus schliessen, dass der Nerv lange Zeit erregbar bleiben kann, selbst wenn er von seinen Flanken aus gar keine Blutbestandtheile aufnehmen und Nichts an das Blut abgeben kann. Einschnitte in Nerven, welche aus Wunden hervorhängen, zeigen überdies, dass so gut wie keine Blutcirculation in ihnen stattfindet. Da dieser Theil des Nerven stundenlang erregbar bleibt, und durch wiederholte Reize erschöpft, sich immer wieder restituirt, so könnte man die Erregbarkeit des ganz isolirten Nerven beinahe für unvertilgbar halten.

Dies ist jedoch nicht der Fall, der Nerv ergänzt sich fort und fort aus dem Blute, er thut es nur nicht an der Stelle, welche unmittelbar den experimentell eingeführten Veränderungen unterliegt, sondern weiter abwärts, an seiner Peripherie. Hemmen wir nämlich durch Unterbindung der Muskelarterien den Blutzufluss zu den Endigungen des motorischen Nerven, so erhalten wir alsbald von dem aus der Wunde hervorragenden Stücke keine Zuckungen mehr nach der Reizung. Hierbei kann zunächst nur eine Veränderung, und vielleicht nur eine graduelle im Muskel entstehen, die ihn verhindert auf den Erregungsvorgang seines Nerven noch mit Zuckung zu reagiren, allein nach längerer Unterbrechung der Blutzufuhr zeigt sich deutlich, dass der Nervenstamm seine Erregbarkeit auch eingebüsst hat. Lässt man nämlich das Blut nun wieder zum Muskel und zu den Endorganen des motorischen Nerven zuströmen, so kehrt die Erregbarkeit aller drei Organe wieder; zuerst die des Muskels, dann die seiner Nervenplatten und der intermusculären Nervenfasern, endlich die des Nervenstammes. Die Wiederkehr beginnt aber auch im Stamme zuerst an der peripherischen Strecke, und schreitet dann bis nahe an seinen Querschnitt fort. Zum Mindesten beweist also der Versuch, dass ein erregungsloser oder abgestorbener Nerv von der Peripherie her, von seinen im Muskel gelegenen Enden aus durch das Blut wieder ernährt, wieder in allen seinen Lebenseigenschaften restituirt wird. Da nun das Capillarnetz der Muskeln an den Eintrittsstellen ihrer Nerven, in der Umgebung ihrer Nervenhügel mit den Endplatten am dichtesten ist, so darf man wohl schliessen, dass hier die Wiederbelebung des Nerven, und dass auch hier die normale Versorgung des Nerven mit Blutbestandtheilen hauptsächlich vor sich geht. Besondere Versuche haben gelehrt, dass die Reihenfolge der Erscheinungen ganz dieselbe ist, wenn der Blutstrom gar nicht unterbrochen wurde, sondern wenn die Aufhebung der Nervenerregbarkeit zeitweise durch ein in den Blutkreislauf gelangtes Gift, wie das Curare z. B. erst die Peripherie, dann den Stamm des Nerven der Erregbarkeit beraubte.

Wir lernen aus diesen Thatsachen endlich, dass der Nerv nicht nur ein Leiter für den Erregungsvorgang ist, sondern auch für die Ernährungsvorgänge, mit andern Worten, dass ein Querschnitt des Nerven, von seinem nächsten peripherischen Nachbarn Stoffe empfängt und mit ziemlicher Geschwindigkeit weiter nach dem Centrum hin abgiebt, welche in letzter Instanz aus dem Blute seines Muskels stammen.

Da der motorische Nerv nachweislich auch von einem künstlichen Querschnitte her abstirbt, so sind die folgenden Erfahrungen in Betreff der Ernährungsorte der Nerven nicht ganz unzweideutig. Man hat nämlich die Erfahrung gemacht, dass die sensiblen und motorischen Wurzeln nach der Durchschneidung in verschiedener Weise der fettigen Degeneration anheim fallen. In den vorderen motorischen Wurzeln des Rückenmarks degenerirt nämlich vorzugsweis der peripherische Abschnitt, während von den sensiblen, hinteren der centrale Stumpf zerfällt. Die Querschnitte der erhaltenen Theile schwellen nach längerer Zeit zu einer knotigen Narbe an. Für die motorischen Nerven hat man hieraus schliessen wollen, dass sie besonders von den Centralorganen des Nervensystems aus ernährt würden, für die sensiblen, dass sie der Peripherie ihre Ernährungsapparate verdanken; auch die Ganglienzellen hat man als Ernährungsheerde heranziehen wollen. Diese Versuche sind deshalb mehrfacher Deutung fähig, weil die Durchschneidung erstens an und für sich von der Schnittstelle aus Veränderungen erzeugt, und zweitens deshalb, weil nur der centrale Stumpf der motorischen Wurzel und nur der peripherische der sensiblen noch Erregungen empfangen. Die Erregungsvorgänge sind aber ebenfalls eine Bedingung zur Erhaltung des normalen Zustandes im Nerven: nur ein öfter gereizter Nerv erhält sich, ein irgendwie gelähmter oder nicht mehr Erregungen ausgesetzter geht auch bei sonst bestehender Ernährung von Seiten des Blutes zu Grunde.

Keine Thatsache ist bekannt, welche einen die Erregbarkeit des Nerven erhöhenden oder vermindernden Einfluss, oder eine Reizung durch das dem markhaltigen Nerven von der Flanke her zuströmende Blut erwiese. Dagegen kennen wir zahlreiche Thatsachen, welche solche Einflüsse oder auch directe Reizungen der centralen, markfreien Nervenapparate durch das Blut beweisen. So ist durch *Rosenthal* erwiesen, dass sauerstofffreies Blut ein heftiger Erreger ist für die Centralapparate der Medulla oblongata, welche die Athembewegungen beherrschen, was von *Thiry* auch für kohlensäurereiches Blut wahrscheinlich gemacht worden. Endlich wissen wir, dass einige Gifte, wie das Strychnin z. B., das direct gar keine Wirkung auf den Nerven hat, in staunenswerth geringer Menge dem Blute beigemischt oder auch direct zugeführt, im Rückenmarke Erregbarkeitsveränderungen (Erhöhung) erzeugt, nach welchen auf den leisesten Anstoss Tetanus aller motorischen Nerven erfolgt. Endlich hat *Ranke* gezeigt, dass normale Stoffwechselproducte, wie Harnstoff, Hippursäure und gallensaure Alkalien vom

Blute aus erregend auf das *Setschenow*'sche Reflexhemmungscentrum des Grossbirns wirken.

Einige heterogene, dem Organismus zugeführte Stoffe gehen auch in die Hirnsubstanz über, so der Alkohol und das Arsen. Von Metalloxyden ist dies weniger sichergestellt. Die grosse chemische Aehnlichkeit des Arsens und des Phosphors fordern sehr dringend auf, etwaige Veränderungen des Protagons und der Hirnasche nach chronischen Arsenvergiftungen zu studiren. Ueber pathologische Veränderungen des Gehirns liegen zwar sehr viele chemische Angaben vor, keine derselben kann aber auf Werth Anspruch machen, weil die chemische Zusammensetzung des normalen Hirns zur Zeit jener Untersuchungen zu wenig bekannt war. Es mag nur hervorgehoben werden, dass *Lehmann* einmal nach Hirnerweichung präformirte Glycerinphosphorsäure gefunden zu haben angiebt.

Bei Säugethieren findet man das Mark durchschnittener motorischer Nerven nach etwa 48 Stunden in Reihen von Tröpfchen verwandelt, welche mikroskopisch wie Fett aussehen. Ob dieselben wirklich aus Fett bestehen, ist noch nicht untersucht.

Die Corpuscula amylacea kommen auf den Oberflächen des Gehirns und in der Glandula pituitaria beim Menschen sehr häufig vor. Dieselben färben sich mit Iodkalium-Iodlösung schmutzig violett, zuweilen rein violett, und nehmen mit Iod und Schwefelsäure rein blaue Farbe an. Wahrscheinlich bestehen sie aus der nämlichen Substanz, wie manche Concremente der Prostata, wie die Substanz in den pathologischen Epithelien der Harnblase, und wie ein sog. Amyloid der Leber, der Milz und anderer Unterleibsorgane. Da in letzteren auch ein Amyloid vorkommt, das sich nie ohne Schwefelsäurezusatz violett oder blau färbt, sondern mit reinem Iod nur roth, so ist eine Trennung zwischen den bisher als Amyloid bezeichneten Körpern festzuhalten. Das Amyloid in der Schädelhöhle ist noch nicht genauer untersucht; auch aus der Aehnlichkeit mit dem etwas näher studirten Amyloid der Prostataconcremente lässt sich nicht schliessen, dass die Substanz unter Umständen Zucker liefere. *C. Schmidt* hält die Corp. amyl. für stickstoffhaltig.

Das Bindegewebe.

Die Sehnen, Fascien und Aponeurosen, die Gelenkbänder und Kapseln, die Sklera des Auges, die serösen Häute, das sog. Unterhautzellgewebe, sowie das Bindegewebe unter den Schleimhäuten, zwischen den Muskeln, den Nerven und den secretorischen Elementen der Drüsen enthalten mindestens vier gemeinsame Bestandtheile. Diese sind 1) die Bindegewebsfibrillen, 2) eine die Fibrillen zusammenheftende Kittsubstanz, 3) elastische

Fasern, Bänder oder Platten, 4) mehr oder weniger verschiedene Zellen: die Bindegewebskörperchen.

Es ist möglich, diese 4 mikroskopisch erkennbaren Antheile des Bindegewebes auch chemisch zu sondern. Behandelt man feingeschnittene Sehnen mit Kalk oder Barytwasser, so zerfallen sie in einzelne durch blosses Schütteln mit Wasser isolirbare Fibrillen, weil die Kittsubstanz aufgelöst wird. Durch überschüssige Essigsäure wird aus der Kalkwasserlösung die Kittsubstanz als amorpher Niederschlag ausgefällt. (*Rollett.*) Wird andererseits eine dünne Sehne mit äusserst verdünnter Schwefelsäure (0,1 pCt.) behandelt, dann mit Wasser ausgewaschen und einige Zeit mit Wasser von 40° C behandelt, so lösen sich die Fibrillen vollkommen auf, und am Boden des Gefässes bleiben Flöckchen zurück, welche theils weiss und opak aussehen, theils durchsichtig und gallertig oder klebrig sind. Die ersteren bestehen aus zusammengezogenen elastischen Fasern und Häutchen, die andern aus den zusammengeklebten Zellen des Bindegewebes.

Die Fibrillen des Bindegewebes.

In den Sehnen besonders zeigen die Fibrillen eine bestimmte parallele Anordnung, und ausserdem noch unter Vermittlung der elastischen Fasernetze und Platten eine Vertheilung zu gröberen und feineren Bündeln. In anderem sog. areolären Bindegewebe soll diese Gruppirung der Fibrillen fehlen, obgleich allerdings kleinere Gruppen, auch wenn sie vielfältig verschlungen und gebogen verlaufen, noch ähnliche parallele Zusammenlagerungen aufweisen.

Um die Fibrillensubstanz rein darzustellen, wäre es nothwendig, alle übrigen Bindegewebsbestandtheile vollständig zu entfernen. Dies ist jedoch nur für mikroskopisch kleine Häufchen von Fibrillen möglich, nicht für grössere Mengen, wie ihrer die chemische Untersuchung bedarf. Annähernd erreichbar ist die Isolirung der Substanz nach folgendem Verfahren: Die Sehnen werden in sehr feine Scheiben zerschnitten, und so lange mit Wasser ausgelaugt und abgepresst, bis dasselbe keine festen Bestandtheile mehr aufnimmt. Nach *Rollett's* Beobachtungen ist dieses Wasserextract der Sehnen sehr reich an Kalialbuminat, und sehr arm an in der Hitze gerinnbarem Eiweiss. Die Asche des wässrigen Auszuges ist in Wasser leicht löslich, enthält fast nur Alkalien und reagirt stark alkalisch. Nach der Erschöpfung mit Wasser werden die Sehnenstückchen in verschlossenen Gefässen mehrere Tage mit viel Kalk- oder Barytwasser behandelt, wodurch die Kittsubstanz gelöst wird, die gequollenen Rückstände erst mit Wasser, dann mit so wenig verdünnter Essigsäure ausgewaschen, dass Schrumpfung und keine neue Quellung eintritt, und das neutrale Präparat endlich mit Wasser

vollkommen extrahirt. Der jetzt erhaltene Rückstand besteht überwiegend aus Fibrillen, jedoch enthält er noch den in Wasser und verdünnten Alkalien unlöslichen Theil der Bindegewebskörperchen, nämlich Reste ihres Protoplasma's und ihrer Kerne, und elastisches Gewebe.

Die so erhaltenen Fibrillen gleichen vollkommen den in physiologisch frischen Bindegewebspräparaten sichtbaren. In sehr verdünnten Alkalien und in Säuren quellen sie stark auf und werden dabei so durchsichtig und schwach lichtbrechend, dass sie nicht mehr als solche neben einander zu erkennen sind. Zusatz von concentrirten Salzlösungen beschränkt die Quellung etwas; durch genaues Neutralisiren des Präparates kehren die ursprünglichen Formen und optischen Eigenschaften der Fibrillen wieder. In concentrirten Säuren, namentlich in Salpetersäure, quellen die Fibrillen nicht. (*Henle*). Nach längerer, tagelanger Behandlung mit sehr verdünnter Essigsäure in einer Temperatur von etwa 15° C lösen sich die anfangs gequollenen Fibrillen wirklich auf, so dass nach der Neutralisation keine Fibrillen wieder sichtbar werden. Die Lösung enthält jetzt gewöhnlichen Leim (Glutin). Gleichzeitig geht indess auch etwas von den Substanzen der Bindegewebszellen mit in Lösung, es bildet sich etwas Syntonin, das in der Leimlösung leicht erkannt werden kann, durch die Trübung, welche sie beim Kochen mit Salpetersäure, oder beim Zusatze von Ferrocyankalium annimmt. Diese Beimengung von Eiweissspuren ist bei keiner Darstellung des Bindegewebsleimes ganz zu vermeiden.

Nach der Behandlung mit sehr verdünnten Säuren löst auch reines Wasser bei etwa 40° C die Fibrillen allmählich zu einer Leimlösung auf. Längeres Sieden mit Wasser, oder einmaliges Erwärmen im *Papin*'schen Topfe bis auf 120° C erzeugt ebenfalls Lösung der Fibrillen und Leimbildung. Bei diesen Verfahrungsarten bleibt ein Bestandtheil des Bindegewebes stets unverändert zurück, d. i. das elastische Gewebe.

Der Leim, Glutin (Colla, Gelatine) bildet in der Wärme eine ganz dünnflüssige Lösung, die beim Erkalten zu der bekannten Leimgallerte erstarrt. Die Erstarrung tritt noch bei ganz erstaunlicher Verdünnung stets deutlich ein. Indess ist zu bemerken, dass das Gelatiniren äusserst verdünnter Leimlösungen durch starkes und anhaltendes Schütteln scheinbar verhindert werden kann. In diesem Falle besitzt die erkaltete Lösung dann eine syrupöse (nicht viscöse, fadenziehende) Beschaffenheit, welche wahrscheinlich herrührt von ihrer Zusammensetzung aus sehr kleinen Gallerttheilchen. Einmal wieder erwärmt, erstarrt diese Flüssigkeit beim zweiten Abkühlen wieder zur vollständigen Gallerte. Durch längeres Erwärmen des Leims mit Wasser selbst bei ziemlich niederen Temperaturen geht sein Gelatinirungsvermögen verloren, ohne dass sonst irgend eine chemische Veränderung bemerkbar würde. Bei 140° C in geschlossenen Gefässen erhitzt, erleidet der Leim diese Veränderung fast momentan, und zwar bei Gegenwart von nur

sehr wenig Wasser. Soll die Aufhebung des Gelatinirens bei niederen Temperaturen erfolgen, so ist weit mehr Wasser erforderlich; in sehr verdünnten Lösungen erfolgt sie aber schon bei etwa 50° C innerhalb 12 Stunden.

Der Leim bleibt nach dem Verdunsten seiner heissen Lösungen als eine völlig farblose, durchsichtige, spröde und nicht hygroskopische Masse zurück. Durch Alkohol aus wässriger Lösung gefällt, bildet er zähe opake Flocken, die jedoch beim Trocknen dieselbe Härte und sonstigen Eigenschaften annehmen, wie jeder feste Leim.

100 Th. Leim enthalten C 50,76 — H 7,15 — N 18,32 — S 0,56 — O 23,21, also namentlich mehr Stickstoff nnd weniger Schwefel, als die Eiweisskörper. Merkwürdiger Weise zeigt das Bindegewebe, aus welchem der Leim durch Lösung der Fibrillen gewonnen wird, fast genau dieselbe procentische Zusammensetzung. Da im Bindegewebe ausser der Fibrillensubstanz noch andere Stoffe von unzweifelhaft verschiedener procentischer Zusammensetzung (Elastin, Mucin und Eiweiss), enthalten sind, so gestattet die Uebereinstimmung keinen Schluss auf die Präexistenz des Glutins in dem Gewebe.

In kaltem Wasser quillt der trockene Leim auf, ohne sich zu lösen. Sehr geringe Mengen von Alkalien oder Säuren dem Wasser zugesetzt, bewirken jedoch die Lösung schon in der Kälte. Nach längerem Stehen damit, oder nach schwachem Erwärmen büssen diese Lösungen die Fähigkeit zu gelatiniren leicht ein.

Nach *de Bary* und *Hoppe-Seyler* zeigen die Glutinlösungen starke linksseitige Circumpolarisation. Die spec. Drehung des in Wasser oder sehr wenig Alkali enthaltendem Wasser gelösten Glntins ist etwa = — 130° bei 30° C. Stärkerer Alkali- oder Essigsäurezusatz vermindert die spec. Drehung auf — 112° bis 114°. — Keine Leimlösung, auch die der nicht gelatinirenden Modification nicht, diffundirt zu irgend welcher Flüssigkeit durch vegetabilisches Pergament.

Von den Metallsalzen fällt nur Quecksilberchlorid aus Glutinlösungen einen zähen, nicht filtrirbaren Niederschlag. Das einzige weitere Mittel, welches unlösliche Niederschläge erzeugt, ist die Gerbsäure. Bekanntlich dient die Gerbsäure auch zur Umwandlung des Bindegewebes in Leder, das dem Glutin-Gerbsäureniederschlage in seinen Eigenschaften zu entsprechen scheint. Bei überschüssiger Gerbsäure und längerer Einwirkung wird jener Niederschlag ganz unlöslich für siedendes Wasser. Nach *Stenhouse's* Versuchen verhält sich das Leder ähnlich: schnell gegerbtes giebt bei einem Drucke von drei Atmosphären mit Wasser gekocht noch Leim, langsam und vollständig gegerbtes dagegen nicht. Eine Mischung von Leimlösung und chromsaurem Kali wird durch das Licht in eine unlösliche gelbe Masse verwandelt.

Das Glutin hat die Eigenschaft, in alkalischer Lösung manche sonst unlösliche Metalloxyde, z. B. Kupferoxyd, aufzulösen. Die Lösung des letzteren

ist schön dunkelviolett, und wird beim Kochen mehr röthlich, wahrscheinlich weil das Oxyd in der Hitze zu rothem Oxydul reducirt wird. Da das Letztere jedoch auch von Aetzkali und Leimmischungen aufgelöst wird, so scheidet es sich nicht aus. Aus demselben Grunde verhindert der Leim auch den Nachweis des Zuckers durch die *Trommer*'sche Probe.

Es wurde vorhin schon erwähnt, dass frisch, aus gereinigten und möglichst isolirten Bindegewebsfibrillen bereiteter Leim stets eine Spur von Eiweissreactionen gebe, sich z. B. schwach trübe mit Essigsäure und Ferrocyankalium. Käuflicher Leim zeigt dagegen in der Regel diese Reaction nicht, wohl aber zwei andere Reactionen, die auf Verunreinigung mit Eiweisskörpern deuten. Er färbt sich nämlich gelb, resp. orange, nach dem Kochen mit Salpetersäure und auf nachheriges Zusetzen von Ammoniak, und schön kirschroth beim Erhitzen mit salpetersaurem Quecksilberoxyd und etwas salpetriger Säure (*Millon*'sche Reaction). Diese Reactionen sind indessen auch bei ganz concentrirten heissen Leimlösungen so schwach, dass sie sehr wohl von Verunreinigungen mit Eiweiss herrühren können, und wenn dagegen die Trübungen mit heisser Salpetersäure oder mit Essigsäure und Ferrocyankalium ausbleiben, so deutet dies vielleicht darauf hin, dass die Eiweisskörper im Leim Peptone seien, zu deren Entstehung die Bereitung des Leimes (langes Sieden mit Wasser) Anlass geben muss.

Das Glutin wird durch Sieden mit Schwefelsäure zersetzt, unter Bildung von Ammoniak, Leucin und Glycocoll. Durch Erhitzen mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure werden viele flüchtige Zersetzungsproducte gebildet, nämlich: Cyanwasserstoff, Cyanmethyl, Cyanäthyl, Cyanbutyl, Bittermandelöl (Aldehyd der Benzoësäure) und ein noch nicht näher untersuchter, nach Zimmtöl riechender Körper. Beim Erhitzen von Leim mit übermangansaurem Kali bildet sich auch Benzoësäure.

Dass das Glutin ein im lebenden Bindegewebe präformirter Körper sei, ist nicht sehr wahrscheinlich, weil die leimgebenden Fibrillen 1) nicht in kaltem Wasser quellen, wie der Leim, und auch nicht klebrig sind, und 2) weil sie erst nach sehr langem Kochen Leim geben.

Das Glutin wurde bisher in keinem Gewebe, noch in irgend welcher Flüssigkeit normaler Organismen präformirt aufgefunden. Dagegen scheint es nach *Scherer's* Beobachtungen im Blute und im Milchsafte Leukämischer vorzukommen.

Da von den Bindegewebsfibrillen nach dem Kochen mit Wasser kein Rückstand bleibt, so darf man vermuthen, dass sie ganz aus Leim gebender Substanz bestehen. Dieses Collagen muss ein Umwandlungsproduct aus Eiweisskörpern sein, denn es bildet sich aus dem im Wesentlichen aus Eiweiss bestehenden Protoplasma. Es ist, wie *M. Schultze* gezeigt hat, nicht ein Secret der Bindegewebszellen (keine Intercellularsubstanz), sondern recht eigentlich umgewandeltes Protoplasma. In embryonalen Sehnen

existiren keine Fibrillen, sondern nur dicht aneinander gelagerte Bildungszellen, und solche Sehnen geben beim Kochen keinen Leim.

Die Kittsubstanz des Bindegewebes.

Im areolären Bindegewebe giebt sich die Kittsubstanz als eine homogene, glasartig durchsichtige, sehr elastische Substanz zu erkennen, während sie im geordneten fibrillären Bindegewebe mikroskopisch nicht nachweisbar ist, falls man nicht jeden Zwischenraum, der sich zwischen den eng aneinander gelagerten Fibrillen findet, ohne Weiteres für Kittsubstanz erklären will. Dass sie jedoch auch hier existirt, erhellt aus ihrer gleich zu beschreibenden chemischen Isolirbarkeit. Die Bindegewebsfibrillen sind, wie das Verhalten der Sehnen lehrt, nicht sehr elastisch, wir können deshalb schliessen, dass ein Bindegewebe, welches im Gegensatze dazu, arm an Fibrillen und dabei sehr elastisch ist, diese Eigenschaft hauptsächlich der Kittsubstanz verdankt, wenn nicht andere Gewebsantheile dafür in Anspruch zu nehmen sind. Dies ist der Fall besonders bei dem sehr feinen und elastischen Bindegewebe zwischen den Muskeln. Dasselbe enthält wenig Fibrillen und auch nur sehr wenige elastische Fasern, und man erkennt deutlich, dass es vorzugsweise in einer zur Längsaxe der Fibrillen senkrechten Richtung äusserst dehnbar ist, so dass die Zwischenräume zwischen jenen ausserordentlich verbreitert werden können. Hört die Spannung auf, so nähern sich die Fibrillen wieder, und das ganze Präparat wird wieder schmäler. Falten, welche die Substanz zuweilen annimmt, haben früher zu der jetzt allgemein verlassenen Auffassung Anlass gegeben, dass die Bindegewebsfibrillen auch nur Faltungen der homogenen (Kitt-) Substanz des Bindegewebes seien.

Die Kittsubstanz des Bindegewebes hat eine merkwürdige Eigenschaft, welche sie mit allen Kittsubstanzen, die sich überhaupt im Thierkörper, z. B. zwischen allen Epithelialzellen vorfinden, theilt, nämlich die sich leicht mit Silbersalzen unter gewissen Umständen zu imprägniren, so dass sie nach der Belichtung, von reducirtem Silber schwarz wird. Mit Hülfe einer auf dieses Verhalten gestützten mikrochemischen Methode ist es *Recklinghausen* gelungen, in fast allem Bindegewebe feine präformirte Canal- oder Lückensysteme zu erkennen, welche endlich in wahre epithelführende Lymphgefässe einmünden. Diese Räume (*Recklinghausen's* Saftcanälchen) mit ihren Erweiterungen sind zugleich der einzige Ort, wo die Zellen des Bindegewebes Platz finden, und ihre Präexistenz allein macht es begreiflich, wie das breiweiche Protoplasma derselben bei seinen Bewegungen Aeste und Strahlen scheinbar in die festere Bindegewebskittsubstanz hineintreiben kann.

Durch Alkalien, Kalk- oder Barytwasser wird die Kittsubstanz so voll-

kommen aufgelöst, dass alle übrigen Bestandtheile des Bindegewebes (Fibrillen, elastische Fasern und Zellen) ohne Halt und Ordnung auseinander fallen (*Rollett*). Die erhaltene Lösung enthält, wenn die Sehnen oder sonstiges Bindegewebe zuvor mit Wasser gründlich extrahirt waren, nur Spuren von Eiweisskörpern, hauptsächlich aber Mucin.

Das Mucin. Zur Darstellung dieses Körpers aus Bindegewebe, werden, wie schon erwähnt, Sehnen mit grossen Mengen von Kalk- oder Barytwasser extrahirt und die filtrirte Lösung mit einem Ueberschusse von Essigsäure gefällt. *Rollett* erhielt das Bindegewebsmucin zuerst nach diesem Verfahren, und stellte zugleich seine im Wesentlichen mit dem Mucin anderer Localitäten übereinstimmenden Eigenschaften fest. Mit ausreichenden Mengen Essigsäure gefällt und gewaschen, erhält man es etwas reiner, namentlich weniger mit Eiweissstoffen verunreinigt, so dass es unter starkem Alkohol als unveränderlicher Körper conservirt werden kann. Nach dem Auswachen der Essigsäure mit verdünntem Alkohol zeigt das Mucin folgende namentlich von *Eichwald* genauer studirte Eigenschaften. Die flockige neutrale Masse ist in Wasser unlöslich, quillt aber darin sehr stark, und vertheilt sich so fein, dass sie auch beim Filtriren, theilweise als trübe Flüssigkeit durch das Papier geht. Bei längerem Stehen setzt sich jedoch der Stoff zu Boden, wenn auch so langsam, dass Zersetzung nicht zu verhüten ist.

Das Gemisch mit Wasser ist nicht fadenziehend und schäumt auch nicht beim Schütteln, beide Eigenschaften nimmt es aber an nach Zusatz von etwas Chlornatrium, wodurch zugleich merkliche Klärung (Lösung?) eintritt. Aus einer concentrirten Mischung von Mucin und Salzlösung scheidet sich das Mucin durch viel Wasser unverändert ab.

In Wasser vertheiltes und gequollenes Mucin wandelt sich durch Alkohol, concentrirte Essigsäure oder Oxalsäure, und durch sehr verdünnte Mineralsäuren in compacte Flocken um. Mineralsäuren von 0,1 — 1 pCt., die bekanntlich am leichtesten Eiweisskörper lösen, nehmen vom Mucin nichts auf, während die mässig verdünnten Säuren (z. B. HCl von 5 pCt.) damit eine trübe schäumende Flüssigkeit bilden, die einen Theil des Mucins wirklich in Lösung, einen andern nur suspendirt enthält. Concentrirte Mineralsäuren lösen das Mucin klar auf, durch Alkalien, aber auch durch viel Wasser fällt der Körper daraus unverändert nieder.

Das Mucin ist in Alkalien und alkalischen Erden leicht löslich. Diese Lösungen sind, wenn von überschüssigem Mucin abfiltrirt, neutral, und nicht fadenziehend. Durch Säuren, CO_2 ausgenommen, werden sie gefällt, jedoch löst sich der Niederschlag im Ueberschusse von Mineralsäuren schon bei einem Säuregrade, der ohne das gleichzeitig gebildete Salz, für in Wasser suspendirtes Mucin nicht ausreichen würde. Die Salze befördern also seine Löslichkeit in Säuren. Essigsäure fällt selbst im grössten Ueberschusse das Mucin aus alkalischer Lösung vollständig.

Von den Metallsalzen fällt nur Bleiessig das Mucin aus neutraler oder schwach alkalischer Lösung. Tannin fällt es nicht, auch durch Kochen wird die Lösung nicht verändert, und durch Essigsäure und Ferrocyankalium nicht getrübt. Alkohol fällt auch die alkalische Lösung. Mit Kali und Kupfervitriol versetzt, verhindert das Mucin wohl die Fällung des Kupferoxydhydrats, allein die Lösung bleibt auch in der Siedehitze rein blau (Unterschied von Eiweiss, Pepton und Leim).

100 Th. Mucin enthalten nach *Eichwald's* Analysen C 48,94 — H 6,81 — N 8,50 — O 35,75. Reines Mucin verbrennt ohne Hinterlassung von Asche und enthält keinen Schwefel. Gleichwohl giebt es die *Millon*'sche und die Xanthoproteïnsäurereaction des Eiweisses. Wie die angeführte und eine ältere Analyse von *Scherer* zeigen, weicht es auch in der procentischen Zusammensetzung, besonders durch den viel geringeren Stickstoffgehalt, vom Eiweiss bedeutend ab. Durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren soll das Mucin nach *Eichwald* in Acidalbumin und Zucker zersetzt werden, während es mit Kalkwasser gekocht in ein sog. Schleimpepton, einen leicht diffusibleu Stoff, übergeführt werden soll. *Städeler* zeigte, dass das Mucin beim Kochen mit Schwefelsäure neben Leucin viel Tyrosin (7 pCt.), weit mehr als Eiweiss liefert.

Durch Membranen von vegetabilischem Pergament diffundirt keine Mucinlösung. Magensaft löst das Mucin nicht auf. Zweifellos ist das Mucin des Bindegewebes identisch mit dem des Submaxillarspeichels, der Secrete der Schleimdrüsen, und endlich mit dem Mucin des embryonalen Bindegewebes und der Schleimgeschwülste (Myxome).

Da das Mucin in Drüsenzellen aus eiweissreichem Protoplasma entsteht, und da die Grundsubstanz des Bindegewebes als umgeformtes Protoplasma seiner Bildungszellen aufzufassen ist, so ergiebt sich also für alles Mucin ein gemeinsamer Ursprung. Hierbei liegt es nahe, an die Eiweissstoffe als Muttersubstanzen des Mucins zu denken, und wenn man den hohen Gehalt des zweiten Antheils der Bindegewebsgrundsubstanz, des Collagens an Stickstoff und Schwefel in Rechnung zieht, so wirft sich der Gedanke auf, dass das Eiweiss vielleicht in Collagen und Mucin zerfällt. Wo dann neben dem Mucin nur wenig Collagen auftritt, wie z. B. in den Myxomen, oder, wo das Letztere nicht auftritt, wie in den Speicheldrüsen, wäre zunächst nach anderen Zersetzungsproducten, namentlich denen des Collagens zu suchen. In den Speicheldrüsen kennen wir schon eines derselben, nämlich das Leucin, und es verdient alle Beachtung, dass diese Substanz ferner überall da im Thierorganismus vorkommt, wo sich auch Mucin findet, nämlich in allen wesentlich aus Zellen bestehenden Organen, d. i. in den Drüsen, deren Zellkerne immer mucinhaltig sind.

Ob das Mucin schon als solches in der Bindegewebskittsubstanz präexistire, ist sehr zweifelhaft, da ihr wenigstens ein charakteristisches mikro-

chemisches Merkmal, nämlich die Schrumpfung in Essigsäure, fehlt. In den Myxomen, in embryonalen Sehnen und in der gallertigen Grundsubstanz des Nabelstranges ist dagegen Mucin als solches vorhanden, denn hier ist es durch die genannte Reaction zum Theil direct nachweisbar.

Das elastische Gewebe.

Die elastischen Fasern, Bänder oder Platten des Bindegewebes bleiben nach sämmtlichen im Vorhergehenden genannten Extractionsmethoden des Bindegewebes unlöslich zurück. Ausser den chemischen, besonders in ihrer grossen Resistenz gegen Lösungsmittel bestehenden Eigenthümlichkeiten, zeichnet sich die Substanz dieses Gewebes durch ihre Elasticität aus. Im intermusculären Bindegewebe z. B., das nur äusserst feine zu Netzen verwebte elastische Fasern enthält, erscheinen dieselben nur so lange in dieser Form, als sie durch die Masse der übrigen Gewebsantheile gedehnt werden. Wird das Collagen dieses Gewebes auf irgend eine Weise in Leim verwandelt, so ziehen sie sich unter entsprechender Dickenzunahme infolge der Elasticität mindestens bis auf $^1/_{10}$ ihrer Länge zusammen, und gleichen in diesem Zustande dann ganz den breiteren Fasern der elastischen Bänder anderer Localitäten. Zur Untersuchung des elastischen Gewebes empfiehlt sich solches Bindegewebe, das vorzugsweise daraus besteht, also die gelben Nackenbänder und die dicke elastische Faserschicht der Arterien. Hier überwiegt das genannte Gewebe so sehr, dass die sämmtlichen übrigen Bindegewebsantheile fast verschwinden, und die elastischen Fasern sind hier von solcher Breite, dass sie mehr als durchlöcherte Platten erscheinen. Bekanntlich kommen aber auch in anderen Geweben, z. B. in den Arterienhäuten dünnere aus »Elastin« bestehende Häute, sog. gefensterte Membranen vor, wie auch in den meisten Sehnen noch eigenthümliche Elastinscheiden, Röhren oder Schläuche als Umhüllungen grösserer Fibrillengruppen auftreten.

Bei der Untersuchung der chemischen Beschaffenheit des elastischen Gewebes hat man sich bis jetzt beschränken müssen auf die möglichste Entfernung aller übrigen Gewebe, weil eine Lösung desselben nicht ohne augenscheinliche Zersetzung möglich ist.

Das folgende von *W. Müller* eingeschlagene Verfahren liefert ein E l a s t i n von ziemlich constanter Zusammensetzung. Frisches, sorgfältig ausgepräparirtes Ligamentum nuchae vom Pferde, wird gut zerkleinert zur Entfernung des Fettes mit Alkohol und Aether ausgekocht, dann mindestens 24^h mit Wasser auf 100° C. (oder auch im *Papin*'schen Topfe einige Stunden auf 120° C.) erhitzt, wodurch das Collagen gelöst wird. Hierauf wird der Rückstand erst längere Zeit mit concentrirter Essigsäure, und nach dem Auswaschen dieser durch Sieden mit Wasser, so lange mit mässig verdünnter Natronlauge ausgekocht,

bis er zu quellen beginnt. Zur Beseitigung des Alkali wird wieder erst mit verdünnter Essigsäure, dann mit Wasser erhitzt, und endlich der neutrale Rückstand 24^h hindurch mit kalter ziemlich concentrirter Salzsäure behandelt. Die Salzsäure wird mit kaltem Wasser entfernt, womit das Gewebe so lange zu extrahiren ist, bis die abgegossene Flüssigkeit nicht mehr sauer reagirt, und beim Verdunsten keinen Rückstand mehr hinterlässt. Auf diese Weise werden das Collagen, das Mucin, und alle Eiweisskörper (aus den Zellen) des Gewebes, sowie die Salze vollständig entfernt. Was zurückbleibt stellt getrocknet eine spröde, sehr harte, kaum gelbliche Masse dar, die in Wasser quillt, und dann unter dem Mikroskope genau so erscheint wie frisches elastisches Gewebe.

100 Theile Elastin enthalten C 55,5 — H 7,4 — N 16,7 — O 20,5. Der Körper hat also annähernd dieselbe Zusammensetzung wie das Eiweiss, enthält aber keinen Schwefel.

Das Elastin ist nur löslich in kochender concentrirter Kalilauge, in concentrirter kalter Schwefelsäure, und in ganz concentrirter Salpetersäure. Die beiden ersteren Lösungen sind braunroth, werden durch Neutralisation nicht gefällt und geben dann concentrirt keine Gallerte; in Salpetersäure quillt das Elastin anfangs nur, färbt sich dann gelb und bildet endlich eine schleimige Lösung, die durch NH_3 tief gelbroth wird. Bei der *Millon*'schen Probe färbt sich das Elastin schwach röthlich. So sehr die procentische Zusammensetzung und die letzteren Reactionen für den nahen Zusammenhang mit Eiweisskörpern sprechen, so verschieden erscheint das Elastin von diesen durch die Zersetzungsproducte. Durch Kochen mit Schwefelsäure wird nämlich fast ausschliesslich Leucin gebildet; reines Elastin scheint dabei gar kein Tyrosin zu liefern.

Die genetische Beziehung des Elastins zu den anderen morphotischen Elementen des Bindegewebes ist bis jetzt unermittelt. Einige elastische Fasern scheinen hohl, röhrenförmig zu sein, da sie nach *Recklinghausen*'s Beobachtung Silbersalze aufnehmen, und nach dem Auswaschen unter Einwirkung des Lichtes sich mit stengelförmigen schwarzen Niederschlägen füllen, die unzweifelhaft in den Fasern liegen, und von verhältnissmässig breiten ungefärbten Schichten umschlossen werden. Im Unterhautbindegewebe besonders scheinen die elastischen Fasern von Zellen auszugehen, oder in ihrem Verlaufe und an den Vereinigungspuncten mehrerer sich durchkreuzenden Fasern Zellen oder Kerne einzuschliessen. Mit dem Ausspruche, dass die elastischen Fasern durch Verdichtung aus der collagenen Substanz entständen, ist Nichts gesagt, ja derselbe schliesst eine bare Unmöglichkeit ein, wenn er, wie zu verlangen, nur im mechanischen Sinne gelten soll, weil das Elastin chemisch von jenem different ist. Soll hiergegen eingewendet werden, Differenzen in der procentischen Zusammensetzung bewiesen Nichts, weil die chemischen Isolirungsmethoden für mor-

photische Elemente unvollkommen seien, so ist immer noch auf das Fehlen des Schwefels im Elastin zu verweisen.

Die Zellen des Bindegewebes.

Jedes Bindegewebe enthält eine mehr oder minder grosse Anzahl von Zellen. Dieselben sind nicht immer gleichartig, zeigen aber überall eine Beschaffenheit, welche die Annahme nackter Zellkerne ausschliesst. In allem Bindegewebe, welches der Beobachtung im physiologisch frischen Zustande zugänglich ist, erkennt man mindestens 3 Arten von Zellen, nämlich 1) solche mit feinkörnigem Protoplasma und einem undeutlichen, krümeligen Kerne, der ohne bestimmte Grenze in das erstere übergeht, 2) solche mit demselben Protoplasma und einem bläschenförmigen membranführenden, doppeltcontourirten Kerne, und 3) solche mit dem nämlichen Kerne und einem grobkörnigen Protoplasma.

An den ersteren beiden Zellenformen sind Contractionserscheinungen beobachtet worden, wobei das Protoplasma oft unter haarförmig feiner Ausstrahlung vom Centrum der Zellen her vorgeschoben wird. Unter Umständen hängen die Zellen mittelst ihres Protoplasmas untereinander zusammen; durch Contractionen desselben kann aber auch eine Trennung eintreten. Diese Zellen liegen, so weit sie contractil sind, in präformirten Hohlräumen, in Saftcanälchen, welche mit den Lymphgefässen communiciren. Da kein Unterschied zwischen der zweiten Form der Bindegewebszellen mit den farblosen Körperchen der Lymphe und des Blutes nachweisbar ist, und da *Recklinghausen* für beide Zellen Ortsbewegungen, die durch die Contractilität ihres Protoplasma's vermittelt werden, nachgewiesen, so wird es sehr wahrscheinlich, dass die Lymphzellen zum Theil Auswanderer aus dem Bindegewebe sind.

Wie die Bindegewebszellen in mikroskopischer Menge zu isoliren sind, wurde oben schon erwähnt. Durch mikrochemische Reactionen kann in ihnen Gehalt an Eiweiss, und ein Gehalt an Mucin (in den Kernen) nachgewiesen werden. Das eiweissreiche Protoplasma quillt in Essigsäure, während der mucinhaltige Kern darin schrumpft. In mit Kalkwasser vom Mucin befreitem Bindegewebe finden sich die Kerne dagegen gequollen, und Essigsäure erzeugt dann keine Schrumpfung und keine Niederschläge darin. Destillirtes Wasser und alle mikroskopische Reagentien, mit Ausnahme von Iodserum (Amnioswasser mit etwas Iod gelb gefärbt) vernichten die Formen und die Contractilität der Zellen.

Im Protoplasma der Bindegewebszellen, so wie in vielen anderen Zellen (der Chorioïdea, im Rete Malpighii der Negerhaut, in melanotischen Geschwülsten etc.) finden sich häufig Einlagerungen von Pigmentkörnchen. Der Farbstoff ist in der Regel schwarz oder dunkelbraun, doch kommen auch, wie in

der Sklera des Frosches goldgelbe und blaue Körnchen vor. Das schwarze Pigment, sog. Melanin, tritt immer in sehr kleinen Körnchen auf, die bei starker Vergrösserung eckig und stäbchenförmig erscheinen, und vielleicht auf krystallinische Beschaffenheit deuten. Alle diese Pigmente sind noch sehr wenig untersucht. Fast ausnahmslos liegen sie im Protoplasma, während der Kern völlig ungefärbt ist. Das Melanin ist in Wasser, Alkohol, Aether, ziemlich concentrirten Mineralsäuren und in Eisessig unlöslich; in Kali löst es sich zu einer braunen Flüssigkeit. Mit chlorsaurem Kali und Salzsäure erwärmt, wird das Pigment des Bindegewebes vom Frosch zerstört unter Entfärbung. Indess scheinen Pigmente, z. B. im Bindegewebe der Lunge vorzukommen, welche bei dem letzteren Verfahren nicht entfärbt werden. *Lehmann* giebt an, dass das Melanin der Chorioïdea (im Epithel enthalten) 0,254 pCt. Eisen enthalte. Nach *Scherer* ist dasselbe auch stickstoffhaltig.

Es ist das grosse und weltbekannte Verdienst *Virchow's*, die Bedeutung der Zellen des Bindegewebes für die Entstehung zahlloser pathologischer Veränderungen und Neubildungen nachgewiesen zu haben. Ein grosser Theil der pathologischen Erscheinungen beruht allein auf der Vermehrung des Bindegewebes in Organen, die normal nur geringe Mengen desselben enthalten, und diese beginnt immer zunächst mit der Vermehrung (Wucherung) seiner Zellen. Andere krankhafte Erscheinungen beruhen auf massenhafter Bildung neuer Zellen aus der normal geringeren Zahl, und indem nun die Zellen selbst verschiedenen Wachsthumsbedingungen unterliegen, oder verschiedene Umwandlungen ihres Protoplasma's unter Bildung sog. Intercellularsubstanzen erleiden, kommen die mannigfachsten Geschwulstformen und Störungen in den umgebenden Geweben zu Stande. So lange keine Aussicht vorhanden ist, die spärlichen Zellen normalen Bindegewebes in Mengen zu isoliren und zu sammeln, welche zur chemischen Untersuchung ausreichen, wird man sich daher zunächst an die pathologisch vermehrten und veränderten Bindegewebszellen halten müssen. Wir kommen beim Eiter hierauf zurück.

Das Fettgewebe.

Fast alle thierischen Zellen können sich zwar mit Fett infiltriren, unter normalen Verhältnissen aber scheint der Vorgang auf ganz bestimmte Zellen eingeschränkt zu sein und vollends ist dies der Fall für länger dauernde Ablagerungen der Fette. In der Verdauungslehre wurde schon der Fettinfiltration des Darm- und Gallenblasenepithels, der subepithelialen Zellen des Darmes und der Leberzellen gedacht und zugleich erwähnt, dass das Fett dort einen vorübergehenden Inhaltsbestandtheil bildet. Bei den Zellen des Bindegewebes ist dies anders; während hinreichender Fettbildung oder

Zufuhr zum Thierkörper werden diese zum Sitze dauernder Fettablagerungen, die erst wieder schwinden, wenn der Organismus durch Nahrungsentziehung, Arbeit etc. genöthigt wird anderweitigen Gebrauch davon zu machen.

Obwohl alles Fettgewebe im Bindegewebe liegt, und gleichsam einen Bestandtheil desselben bildet, so würde man doch zu weit gehen, wenn man alle Fettzellen mit den Bindegewebszellen identificiren wollte. Unter gewissen Ernährungsverhältnissen, die man als Mästung bezeichnet, sammelt sich zwar zweifellos das Fett in den eigentlichen Bindegewebszellen an, und selbst dort, wo es normal nicht vorzukommen pflegt, z. B. im intermusculären Bindegewebe, der grösste Theil des Fettes geht aber immer in bestimmte Zellen über, welche von vorneherein dafür prädestinirt scheinen. Diese Zellen liegen besonders im subcutanen Bindegewebe, im Mesenterium neben den Gefässen, im Bindegewebe des Peritoneums zunächst den Nieren und im Pericardium.

Die Gruppirung dieser Zellen zu kleinen drüsenähnlichen Träubchen, ihre Ausstattung mit eigenthümlich geformten engmaschigen Gefässnetzen, und endlich ihre eigene morphologische Beschaffenheit lassen sie als besondere zur Fettablagerung geschickte Organe erscheinen. Wenn auch nicht geläugnet werden kann, dass viele solcher specifischen Fettzellen nach dem Verluste des Fettes in spindel- und sternförmige Bindegewebszellen übergehen können, während andrerseits die gewöhnlichen Bindegewebszellen sich öfter zu kugeligen Fettzellen umwandeln, so besitzen doch die meisten Zellen des Fettgewebes, auch zur Zeit, wo sie wenig oder kein Fett enthalten, ihre Eigenthümlichkeiten: sie sind rund oder polyedrisch, besitzen keine strahlenförmigen Fortsätze, und scheinen stets mit einer deutlichen doppeltcontourirten Membran umkleidet zu sein. So sieht man die Zellen z. B. im subcutanen fötalen Bindegewebe, das noch arm an Fett ist, oder in demselben Gewebe Erwachsener, deren Fett rasch verloren ging, wie im sog. atrophischen Fettgewebe. Bei vielen Thieren existiren ferner besondere, aus einer Grundlage von Bindegewebe bestehende, solche Zellen enthaltende, gelappte Organe; eigene Fettkörper, die als wahre Fettreservoire anzusehen sind.

Entsprechend den genannten verschiedenartigen Fettzellen scheinen dieselben auch im fettgefüllten Zustande nicht ganz gleichartig zu sein. Es giebt Fettzellen, welche unzweifelhafte Membranen besitzen, und solche, welche nur von einer dünnen Protoplasmaschale umgeben sind. Die ersteren zerplatzen beim Drücken unter Hinterlassung eines zusammengefallenen Beutels, die Letzteren lassen hierbei die Fetttropfen einfach austreten, während nur eine krümelige um den Zellkern gelagerte Masse zurückbleibt. Wo mehrere Fettzellen zusammenliegen, erkennt man die membranlosen Zellen leicht daran, dass sie auf Zusatz von verdünntem Natron, oder auch von Essigsäure, leicht zu grösseren Fetttropfen zusammenfliessen, eine Erscheinung, die an den membranhaltigen Zellen nie beobachtet wird. Wo die

Membran existirt, ist dieselbe auch gegen Reagentien sehr resistent, durch Essigsäure z. B. anscheinend ganz unveränderlich, ebenso für verdünnte Mineralsäuren. Da die Fettzellenmembran durch Magensaft leicht aufgelöst wird, so kann sie nicht mit dem Elastin, wie früher oft vermuthet wurde, identisch sein.

Der Inhalt der Fettzellen ist bei der Temperatur des Thierkörpers immer flüssig; das Fett der Warmblüter erstarrt allerdings beim Abkühlen in der Leiche, es giebt aber kein thierisches Fett, das nicht bei etwa 40° wieder flüssig würde. Fett von Kaltblütern oder Thieren mit veränderlichen Körpertemperaturen erstarrt dagegen meist erst bei wenigen Graden über 0, so das Fett der Fische, das bekanntlich unter gewöhnlichen Verhältnissen flüssig ist. Man sieht leicht ein, dass diese Einrichtung nothwendig ist, damit das Fett für den Thierkörper nicht zu einer beschwerlichen, die Biegsamkeit und Beweglichkeit der Theile beeinträchtigenden Last werde.

Wenn das Fett durch Abkühlung in den Zellen erstarrt, so scheidet sich in der Regel ein Theil krystallinisch aus und entweder in so langen Krystallbüscheln, dass die Kugelform der Zelle verändert wird, und ihre Oberflächen sich mit Falten, Runzeln und Höckern bedecken, oder zu einem dichten Magma von kleinen Krystallen, wodurch die ganze Zelle undurchsichtig und trübe wird. Solche erstarrte Fettzellen drücken sich auch gegenseitig polyedrisch flach.

Zur Darstellung des Fettes aus dem Gewebe müssen die Fettzellmembranen und die eiweisshaltigen Antheile der Zellen entfernt werden, was man nur vollkommen erreicht, durch Schmelzen unter Zusatz von Schwefelsäure oder durch Digestion mit Magensaft. Weniger verändert, aber zugleich unter beträchtlichem Verlust erhält man das Fett durch Auskochen des Gewebes mit Wasser. Natürlich ist im letzteren Falle nur das an der Oberfläche vollkommen zusammengeflossene Fett zu benutzen.

Die thierischen Fette sind Neutralfette, d. h. zusammengesetzte Glycerinäther, in welchen 3 At. Wasserstoff des Glycerinalkohols durch 3 At. Fettsäurereste vertreten sind. Die aus den Fetten durch Verseifung zu gewinnenden Fettsäuren sind hauptsächlich Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure. Aus dem Thrane der Delphine erhält man auch Valeriansäure, aus dem der Balaena rostrata Döglingsäure, und aus dem Fette des Kopfes einiger Physeterarten, des Delphinus edentulus und der Balaenen, dem Wallrathe, neben Stearinsäure und Palmitinsäure, Myristinsäure und Laurinsäure. Der Wallrath ist ferner dadurch ausgezeichnet, dass er keine Glyceride enthält, sondern bei der Verseifung Cetylalkohol und Homologe desselben (Stethal, Methal und Lethal) liefert. Die in mannigfacher Hinsicht von den Fetten des Fettgewebes abweichenden Fette der Secrete (der Milch, des Wachses etc.), werden unten noch besondere Berücksichtigung finden.

Ungeachtet der grossen äusseren Unterschiede des Fettes verschiedener

Thiere, für welche als extreme Beispiele, das schmierige menschliche Fett, und das Schweineschmalz einerseits, das festere Rinderfett und der Hammeltalg andrerseits dienen können, sind die meisten Fette doch qualitativ gleich zusammengesetzt, so dass nur die relativen Mengen der drei Hauptfette die Differenzen bedingen.

In dem festeren Fette überwiegen das Tripalmitin und Tristearin, in den weicheren das Triolein.

Der Rindstalg schmilzt bei 37° C. und besteht zu etwa ³/₄ aus Stearin und Palmitin, zu ¹/₄ aus Olein; Hammeltalg, der etwas schwerer schmilzt, enthält mehr Stearin, Schweineschmalz fast nur Palmitin und Olein, Menschenfett, bei 25° C. schmelzend und noch weicher als das vorige, enthält etwas mehr Stearin. Die sehr verschiedenen Schmelzpuncte und Consistenzgrade dieser Fette erklären sich aus der Löslichkeit der festen Fette im Olein bei verschiedenen Temperaturen. Alle thierischen Fette sind in heissem Alkohol, in Aether, flüssigen Oelen, in Benzol, Schwefelkohlenstoff und in Chloroform löslich.

Tripalmitin $\left.\begin{matrix}C_6H_5{}''' \\ (C_{32}H_{31}O_2)3\end{matrix}\right\}O_6$ wurde im Menschenfett zuerst von *Heintz* nachgewiesen, und später als Bestandtheil vieler thierischen Fette erkannt. Es lässt sich nicht rein aus gemischten Fetten isoliren, sondern seine Gegenwart wird nur erwiesen durch das Auftreten der Palmitinsäure bei der Verseifung.

Palmitinsäure $\left.\begin{matrix}C_{32}H_{31}O_2{}' \\ H\end{matrix}\right\}O_2$ wird aus Menschenfett erhalten durch Verseifen mit Natronlauge, Zersetzung der Seife mit Salzsäure, Ausgiessen der flüssigen Oelsäure aus der festen Fettsäure, Lösen der Letzteren in heissem Alkohol, Fällen derselben mit alkalischer Lösung von essigsaurem Baryt, Zerlegen der Barytseife mit heisser Salzsäure, und Umkrystallisiren der freien Palmitinsäure aus heissem Alkohol. Die Säure schmilzt bei 62° C. Zeigt sie diesen Schmelzpunct nicht, so ist sie mit den andern Fettsäuren noch verunreinigt und muss zur vollständigen Befreiung hiervon wieder durch partielle Fällung in Barytseife, oder auch durch Bleizucker in die Bleiverbindung übergeführt werden. Die Palmitinsäure krystallisirt aus heissem Alkohol, worin sie sehr leicht löslich ist, in feinen büschelförmig vereinigten Nadeln. Nach dem Schmelzen erstarrt sie zu einer schuppig krystallinischen Masse, die keine Nadeln enthält. Ihre Alkalisalze werden durch Wasser theilweise als saure Salze gefällt; Chlornatrium fällt dieselben vollständig.

Das Barytsalz $\left.\begin{matrix}C_{32}H_{31}O_2 \\ Ba\end{matrix}\right\}O_2$ enthält 21,17 pCt. Barium.

Das Tripalmitin ist auch in vielen Pflanzenfetten enthalten. Palmitinsäure-Myricyläther ist der Hauptbestandtheil des Bienenwachses.

Tristearin $\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'''\\(C_{36}H_{35}O_2)\,3\end{matrix}\right\}O_6$ kann aus Hammeltalg ziemlich rein gewonnen werden, durch wiederholtes Extrahiren mit Aether und Lösen des Restes in heissem Aether, worauf beim Erkalten das Stearin auskrystallisirt. Das so gewonnene Stearin bildet weisse, perlmutterglänzende Blättchen, die bei etwa 61° C. schmelzen, und bei 54° C. zu einer wachsartigen Masse wieder erstarren. Das Tristearin ist in kaltem Alkohol und auch in Aether fast unlöslich, siedend lösen beide es aber sehr leicht.

Die Stearinsäure $\left.\begin{matrix}C_{36}H_{35}O_2{}'\\H\end{matrix}\right\}O_2$ kann auch aus unreinem Stearin und gemischten Fetten leicht dargestellt werden, indem man zunächst mit Natronlauge verseift, die Seife der verschiedenen Fettsäuren in 6 Theilen warmen Wasser löst; und etwa 50 Th. kaltes Wasser hinzufügt, wodurch saures stearinsaures und palmitinsaures Natron gefällt werden. Diese werden in heissem Alkohol gelöst, worauf beim Erkalten vorzugsweise das erstere Salz sich ausscheidet. Das Umkrystallisiren muss so oft wiederholt werden, bis die aus dem Salze abgeschiedene Fettsäure den Schmelzpunct = 69,2° C. zeigt. Die Stearinsäure krystallisirt aus Alkohol in grossen glänzenden Schuppen, während die geschmolzene Säure beim Erkalten zu glänzenden Nadeln erstarrt. Kochender Alkohol und Aether lösen sie leicht. Die Lösungen reagiren wie die der Palmitinsäure deutlich sauer. Beide Säuren treiben jedoch nur beim Abdampfen aus Soda die CO_2 aus. Die Barytseife der Stearinsäure fällt aus alkoholischer Lösung bei fractionirter Fällung erst nach dem palmitinsauren Salze aus. Stearinsaurer Baryt enthält 19,49 pCt. Barium. Stearinsäure ist ebenfalls im Pflanzenreiche sehr verbreitet. Gemische von Tripalmitin und Tristearin wurden früher als Margarin, Gemische der Stearin- und Palmitinsäure als Margarinsäure bezeichnet.

Triolein $\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'''\\(C_{36}H_{33}O_2)\,3\end{matrix}\right\}O_6$ wird aus den flüssigen thierischen Fetten isolirt, indem man dieselben mit Alkohol auskocht, etwas verdampft, mit Wasser die Fette wieder abscheidet und diese auf etwa 0° abkühlt. Durch Auspressen wird das Oleïn dann von festen Fetten ziemlich befreit. Um es weiter von den beiden vorigen zu reinigen, schüttelt man mit concentrirter Natronlauge unter schwachem Erwärmen, wodurch vorzugsweise die festen aber noch gelösten Fette verseift werden, und presst das unverseifte Oleïn ab. Dieses erstarrt erst unter 0°. Das Trioleïn löst alle festen Fette leicht auf, besonders bei Temperaturen über 30° C. Die Temperaturen, bei welchen solche Lösungen wieder erstarren, hängen ab von den relativen Mengen der festen Fette.

Durch Verseifung des Oleïn's mit Alkalien bilden sich ölsaure Salze, zugleich aber immer etwas palmitinsaure Salze.

Die Oelsäure (Oleïnsäure) $\left.\begin{matrix} C_{36}H_{33}O_2{}' \\ H \end{matrix}\right\} O_2$ gewinnt man aus der Alkaliverbindung, indem man diese zunächst mit Bleizucker fällt, die Bleiseife, welche in Aether löslich ist, mit Aether aufnimmt, und nach dem Verdunsten mit Salzsäure zersetzt. Reine Oelsäure reagirt nicht sauer, da sie sich aber schon an der Luft sehr leicht zersetzt unter Bildung flüchtiger Fettsäuren, so ist es schwer eine solche Säure darzustellen. Unter 14° C. wird die Oelsäure, welche bei Zimmertemperatur eine wasserhelle ölige Flüssigkeit darstellt, fest. Aus Alkohol durch starkes Abkühlen ausgeschieden, krystallisirt sie in langen Nadeln. Sie scheint auch in Wasser nicht ganz unlöslich zu sein. Durch Spuren von salpetriger Säure wandelt sie sich in eine feste, krystallinische, isomere Säure, die Elaïdinsäure um. Mit Salpetersäure erhitzt geht sie in Suberylsäure (Korksäure) über, mit rauchender Salpetersäure destillirt, liefert sie sämmtliche flüchtigen Fettsäuren von der Ameisensäure bis zur Caprinsäure. Schmelzendes Kalihydrat spaltet sie in Palmitinsäure und Essigsäure.

$$\underset{\text{Oelsäure}}{C_{36}H_{34}O_4} + 2\,KaO, HO = \left.\begin{matrix} C_{32}H_{31}O_3, KaO = \text{palmitinsaures} \\ + C_4H_3O_3, KaO = \text{essigsaures} \end{matrix}\right\} \text{Kali.}$$

In der Verdauungslehre (S. 123) wurde bereits der Verseifungsprocess der thierischen Fette, die Glycerinbildung und die künstliche Regeneration der Neutralfette erläutert. Das Fettgewebe enthält stets nur Neutralfette, niemals freie Fettsäuren oder Seifen. Im Wallrathe allein sind die Fettsäuren nicht in Glyceriden, sondern vornehmlich in zusammengesetzten Aethern des Cetylalkohols enthalten. Der Wallrath ist darum auch schwerer verseifbar, nämlich nur durch Sieden mit alkoholischer Kalilösung oder durch schmelzendes Aetzkali.

Fast alle thierischen Fette sind gefärbt durch Farbstoffe, welche besonders im Trioleïn löslich sind. Dieselben sind noch nicht genauer untersucht. Sie bleiben in den Zellen leichter zurück, als das Fett, wenn Atrophie des Gewebes eintritt. Aus diesem Grunde sieht atrophisches Fett dunkler, oft tief orangefarben aus. Wenn die Fetttröpfchen indessen ganz aus den Fettzellen schwinden, so geht das Pigment jedoch in der Regel auch verloren.

Die Fettzellen scheinen ziemlich constante Gebilde zu sein, denn sie existiren im Fötus schon vor der Füllung mit Fett, und sind bei ausgewachsenen Thieren stets beträchtlich grösser, als bei jungen. — Bedeutende Anfüllung der Zellen mit Fett bringt allein schon Fettleibigkeit hervor, indess scheint bei excessiver Mästung auch eine Neubildung von Fettzellen stattzufinden. Die Fettgeschwülste, oder Lipome, sind pathologische Bildungen, die nur in der Anhäufung neuer Fettzellen an Orten, wo sie normal spärlicher vorkommen, bestehen. Die Lipomzellen sind an sich jedoch von keinem normalen Fettzellengewebe zu unterscheiden.

Die Ablagerung des Fettes im Thierkörper scheint nach den Erfahrungen des gewöhnlichen Lebens im hohen Grade abhängig zu sein von der Anfnahme fertigen Fettes mit der Nahrung. Nach einfacher Ueberlegung scheint einzuleuchten, dass das Fett durch die Chylusgefässe resorbirt, in das Blutplasma gelange, und von diesem in die Fettzellen abgesetzt werde. Wir sahen dieselben Fette, kenntlich durch die Beschaffenheit ihrer Fettsäuren, im Chylus und schliesslich im Blutserum erscheinen, und sahen ferner, dass das milchige Serum etwa 12 Stunden nach der Aufnahme fettreicher Nahrung nicht mehr angetroffen wird. Da das Fett indessen im Körper zweifellos auch zersetzt wird, so gestatten die Thatsachen doch einen so einfachen Schluss nicht. Wie der directe Uebergang von Nahrungsfett in das Fettzellgewebe zu erweisen wäre, liegt auf der Hand: der Beweis wäre geliefert, wenn es gelänge im gemästeten Thiere ein gewöhnlich unter den Thierfetten nicht vorkommendes Fett anzutreffen, das ausnahmsweise in der Nahrung gereicht worden. Ein solcher Versuch ist noch nicht angestellt.

Die Erfahrung belehrt uns nun, dass die Thiere bei der verschiedenartigsten Kost stets gleiches Fett ansetzen, und wenn auch geringe Differenzen vorkommen mögen, so sehen wir doch, dass der Hammeltalg und das Schweineschmalz, der Speck, der Rindstalg, kurz sämmtliche thierischen Fette in allen Zonen und Ländern der Erde gleich sind, so verschiedenartig auch die Ernährung der Thiere sein mag. Wir sehen ferner, dass das Fett bestimmter Körpertheile bei allen Thieren constante Verschiedenheiten darbietet, dass das Fett des Knochenmarkes und das Klauenfett z. B. immer oleïnreicher sind, als das des Panniculus adiposus. Das thierische Fett entspricht also in seiner quantitativen Zusammensetzung aus festen und flüssigen Glyceriden keineswegs dem der gefressenen Pflanzen. Für die Qualität des Fettes gilt ganz dasselbe: von den vielen Fettsäuren des Pflanzenreiches sehen wir, mit wenigen Ausnahmen, im Thiere immer nur die drei vorhin genannten Fettsäuren sich ablagern. Da indess die Thiere jene drei Fette zweifellos auch geniessen, so ergiebt sich aus diesen Thatsachen auch der entgegengesetzte Schluss, dass die Thiere das Fett selbst bilden, nicht mit Sicherheit; es könnten Vorkehrungen getroffen sein, welche alle Fette, ausser jenen dreien verhinderten, in die Fettzelle zu treten, so dass alle übrigen im Plasmastrome des Thierleibes der Zersetzung anheim fielen. So ist also der directe Fettansatz aus der Nahrung eine keineswegs erwiesene Thatsache.

Man wird zunächst die Frage aufwerfen müssen, ob ein Thier Fett bilden könne ohne überhaupt welches zu geniessen. Diese Frage ist nach den vorliegenden Versuchen unbedingt mit Ja zu beantworten.

Wenn man ein Thier ausschliesslich mit fettfreiem Fleische füttert, so wird es zwar in der Regel nicht gemästet, aber es setzt doch Fett an. Dieser Versuch gelingt bei allen Thieren, auch wenn sie vorher durch Hungerdiät

auf den höchsten Grad der Abmagerung gebracht worden sind. Neuerdings hat wieder *Tschermoff* gezeigt, dass Hühner, welche monatelang ausschliesslich mit magerem Fleisch gestopft werden, sogar den höchsten Grad von Fettleibigkeit erreichen, der bei diesen Thieren überhaupt zu erzielen ist. Man braucht endlich nur auf die bekannte Erfahrung aufmerksam zu machen, dass Fleischfresser nach der Fütterung mit dem magersten Fleische fortfahren, Milch zu bilden, und ihren Jungen darin täglich beträchtliche Quantitäten Fett zu liefern. Die Möglichkeit der Fettbildung aus dem Eiweisse des Fleisches kann also nicht geleugnet werden, und es fragt sich nur, ob es ausser dem Eiweisse noch andere Nahrungsbestandtheile giebt, welche unzweifelhaft zur Fettbildung verwendet werden. Ausser den Fetten selbst und dem Eiweiss kann jetzt schliesslich nur noch eine Gruppe von Nährstoffen in Frage kommen, nämlich die sog. Kohlehydrate, die Stärke, das Dextrin, der Zucker, das Gummi, vielleicht auch die Milchsäure. Wir besitzen in Bezug auf diese die positive Erfahrung von *Gundelach*, dass die Bienen fortfahren Wachs abzusondern, auch wenn sie nur reinen Traubenzucker fressen, ja man weiss sogar, dass das Wachs eine andere Beschaffenheit annimmt, farblos wird und die Wachsporen verstopft, so dass die Biene zu Grunde geht, wenn man einen anderen Zucker, nämlich statt des Traubenzuckers der Früchte und Blüthen, Rohrzucker verfüttert. Gegen diesen schlagenden Versuch hat man zwar eingewendet, dass das Wachs kein Fett sei, allein mit geringem Rechte, denn das Wachs ist so gut ein zusammengesetzter Aether, wie die Glyceride, und in einem seiner Generatoren, in der Palmitinsäure, ist es identisch mit der Mehrzahl aller thierischen Fette.

In Bezug auf die Möglichkeit der Fettbildung aus Eiweiss hat man sich auch auf die pathologische Fettdegeneration vieler Organe berufen. Diese Thatsachen beweisen die Umwandlung jedoch nicht direct, obwohl sie dieselbe sehr wahrscheinlich machen. Man kann nämlich den Nachweis nicht führen, dass das Fett der degenerirten Organe (der Muskeln besonders) nicht von Aussen hineinbefördert sei, während die eiweisshaltigen Gewebstheile zugleich degenerirten. Da jedoch *Virchow* gezeigt hat, wie charakteristisch sich die fettige Degeneration in dem Auftreten des feinvertheilten Fettes, von der Fettinfiltration, die sich meist durch die Ansammlung grosser Fetttropfen kennzeichnet, unterscheidet, so kann das Factum vor der Hand für unsere Frage nicht übergangen werden.

Die Chemie hat häufig Neigung gezeigt, Thatsachen, wie die eben angeführten von vorneherein für unzulässig auszugeben, und ihnen die bestimmte Forderung gegenüber zu stellen, den aus physiologischen Erfahrungen gezogenen chemischen Schluss durch den chemischen Versuch zu rechtfertigen. Ohne Zweifel ist dieser Wunsch ein berechtigter, allein man darf gleichwohl den absoluten und den heuristischen Werth der physiologischen Thatsachen besonders in Fragen wie der hier vorliegenden nicht verkennen.

Um ein anderes Beispiel anzuführen, mag nur an die Entstehung der zahllosen Kohlenstoffverbindungen in der Pflanze erinnert werden, deren Muttersubstanzen man in der Pflanzennahrung d. i. im Boden und in der Atmosphäre, lange Zeit kannte, bevor eine einzige Synthese von der Chemie realisirt war. Und um noch ein Beispiel aus der Thierchemie heranzuziehen, möge man nur an die Entstehung des Harnstoffs denken, den Jedermann aus den Eiweissstoffen abzuleiten sich gezwungen sieht, obwohl es bisher nie gelungen ist, denselben künstlich daraus darzustellen.

Den physiologischen Thatsachen aus dem Bereiche der höheren Thiere lassen sich in Bezug auf die Fettbildung noch einige aus der Sphäre der niedersten Organismen anreihen. Unter gewissen Umständen verwandeln sich eiweisshaltige Gewebe, besonders die Muskeln, langsamer Fäulniss überlassen, in ein Pseudogebilde, das fast ganz aus sog. Leichenwachs, Fettwachs oder Adipocire besteht. Dasselbe enthält nach *Wetherill's* Untersuchungen hauptsächlich feste Fettsäuren, besondern Palmitinsäure, die nach *Hoppe's* Beobachtungen an Ammoniak gebunden sind. *Virchow* beobachtete diese Adipocirebildung bei langsamer Fäulniss von thierischen Theilen in kaltem, fliessendem Wasser, und die Menge der so entstandenen Ammoniakseifen war so gross, dass nicht entfernt an ein blosses Zurückbleiben ursprünglich vorhandener Fette gedacht werden konnte. Eine ähnliche Adipocirebildung beobachtet man auch häufig an reinem ausgewaschenen Blutfibrin, wenn dasselbe lange Zeit bei kühler Temperatur in oft erneuertem Wasser aufbewahrt wird. Die Mitbetheiligung von mikroskopischen Organismen ist hierbei nicht auszuschliessen, ja sie ist wohl der eigentliche Anlass für den merkwürdigen Process; dass aber das Eiweiss in diesem Falle das Material für die massenhafte Bildung der Palmitinsäure sei, kann nicht bezweifelt werden.

Pasteur hat gefunden, dass die Hefepilze aus dem Zucker nicht allein Kohlensäure und Alkohol, sondern auch etwas Bernsteinsäure und Glycerin bilden. Hier sehen wir also zwei Zersetzungsproducte der Fette, das erste ein Oxydationsproduct der Fettsäuren, das zweite einen der Generatoren der Neutralfette, als Zersetzungsproducte des Zuckers auftreten, wiederum unter dem Einflusse von Organismen. Endlich hat man noch oft aufmerksam gemacht auf die Zunahme des Fettes in lange conservirtem Käse. *Blondeau* führt hierfür Beobachtungen an, denen freilich in jüngster Zeit widersprochen wird, wonach der Käse in den Kellern zu Roquefort unter gleichzeitiger Pilzbildung, und abhängig von der Menge der Pilze, an Eiweiss (Caseïn) verliert und im Fettgehalte zunimmt. Der frische Käse enthielt 85,43 pCt. Caseïn, 1,85 pCt. Fett und 11,84 pCt. Wasser, nach zweimonatlichem Liegen im Keller enthielt ein Stück desselben Käses in 100 Th. nur 43,28 pCt. Caseïn, 32,31 neutrales Fett, 0,67 freie Buttersäure und 19,16 Th. Wasser,

der Rest bestand aus Kochsalz. Das gebildete Fett bestand vorwiegend aus Tripalmitin und Tristearin, enthielt jedoch auch viel Trioleïn.

Bei Zersetzungen des Eiweisses, welche die Mitwirkung von Organismen ausschliessen, z. B. bei der Destillation desselben mit Braunstein oder chromsaurem Kali und Schwefelsäure bilden sich neben anderen Producten auch Fettsäuren, nämlich Ameisensäure, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian- und Capronsäure. Höhere Glieder der Fettsäurenreihe hat man jedoch bis jetzt nicht gewinnen können. Die Entstehung der flüchtigen Fettsäuren verdient jedoch alle Beachtung, weil die festen Fettsäuren mit höherem Kohlenstoffgehalte bei derselben Behandlung ebenfalls Homologe mit niederem Kohlenstoffgehalte, also jene flüchtige Fettsäuren liefern.

Die Stearinsäure giebt ferner bei der Zersetzung mit concentrirter Salpetersäure auch Oxalsäure, ein Product, das auch aus Eiweiss bei derselben Behandlung entsteht. Immerhin zeigen diese Thatsachen, dass Fettsäuren sehr wohl an der chemischen Constitution des Eiweisses betheiligt sein können. Fettsäuren sind indess noch keine Fette; man hätte nach weiteren Belegen zu suchen, dass das Eiweiss auch Atomgruppen enthalte, aus denen das Glycerin entstehen könnte. Hierfür lässt sich allerdings nur geltend machen, dass drei Zersetzungsproducte des Glycerins, die Ameisen-, Essig- und Propionsäure auch unter denen des Eiweisses vorkommen. Nach *Mulder* soll aus Eiweiss durch Einwirkung von Salpetersäure auch Zuckersäure entstehen, eine Thatsache, deren Bedeutung unten erörtert werden soll.

Chemische Beziehungen des Zuckers zu den Fetten.

Die Constitution der Kohlehydrate ist zwar bis heute noch keineswegs ganz aufgeklärt, allein aus den Erfahrungen über die Constitution des nahe verwandten Mannits, und aus der *Berthelot* gelungenen Darstellung neutraler Verbindungen von einbasischen Säuren mit den Zuckern, wird es im hohen Grade wahrscheinlich, dass sämmtliche Kohlehydrate entweder mehratomige Alkohole oder Aldehyde seien. So offenbart sich eine nahe chemische Beziehung zwischen den Zuckern und dem 3atomigen Glycerylalkohol, dem Glycerin. Man hätte demnach zunächst wiederum die Zersetzungsproducte der Kohlehydrate einerseits und des Glycerins andererseits zu untersuchen. Aus den ersteren entsteht durch Oxydation mit Braunstein und Schwefelsäure, Ameisensäure, ein Product, das auch aus dem Glycerin, neben Essigsäure beim Schmelzen mit Kali erhalten wird. Bei langsamer Oxydation des Zuckers mit Salpetersäure tritt ferner Oxalsäure auf, d. i. dieselbe Säure, welche bei gleichem Verfahren aus Fettsäuren, besonders aus Stearinsäure, entsteht.

Das Glycerin ist, wie mehrfach erwähnt, ein 3atomiger Alkohol, und

kann künstlich dargestellt werden durch Behandlung des Allyliodürs mit Brom (*Wurtz*).

$$\underset{\text{Allyliodür.}}{\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'\\ I\end{matrix}\right\}} + 3\,Br. = \underset{\text{Glycerylbromur.}}{\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'''\\ Br_3\end{matrix}\right\}} + I.$$

Hierbei wird zunächst aus dem 1atomigen Allyl das 3atomige Glyceryl erhalten. Glycerylbromür mit essigsaurem Silberoxyd behandelt, liefert Triacetin, ein künstliches Fett, das durch Verseifung mit Baryt Barytacetat und Glycerin liefert.

$$\underset{\text{Glycerylbromür}}{\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'''\\ B_3\end{matrix}\right\}}. + \underset{\text{3 essigsaures Silberoxyd}}{\left.\begin{matrix}(C_4H_3O_2{}')3\\ Ag3\end{matrix}\right\}O_6} = \underset{\text{3 Bromsilber}}{\left.\begin{matrix}Ag_3\\ Br_3\end{matrix}\right\}} + \underset{\text{1 Triacetin.}}{\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'''\\ (C_4H_3O_2{}')3\end{matrix}\right\}O_6}.$$

$$\underset{\text{1 Triacetin}}{\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'''\\ (C_4H_3O_2{}')3\end{matrix}\right\}O_6} + \underset{\text{3 Barythydrat}}{\left.\begin{matrix}Ba_3\\ H_3\end{matrix}\right\}O_6} = \underset{\text{3 essigsaurer Baryt}}{\left.\begin{matrix}C_4H_3O_2{}')3\\ Ba_3\end{matrix}\right\}O_6} + \underset{\text{Glycerin.}}{\left.\begin{matrix}C_6H_5{}'''\\ H_3\end{matrix}\right\}O_6}.$$

Wie der Aethylalkohol unter Verlust von 2 H und Aufnahme von 2 O in Essigsäure übergeht, so geht das Glycerin unter ähnlichen Verhältnissen bei Berührung mit Platinschwarz oder mit Salpetersäure behandelt in Glycerinsäure über.

$$\underset{\text{Alkohol}}{C_4H_6O_2} - 2\,H = \underset{\text{Aldehyd}}{C_4H_4O_2} + 2\,O = \underset{\text{Essigsäure.}}{C_4H_4O_4}.$$

$$\underset{\text{Glycerin}}{C_6H_8O_6} - 2\,H = \underset{?}{C_6H_6O_6}? + 2\,O = \underset{\text{Glycerinsäure.}}{C_6H_6O_8}.$$

Wie man sieht, hat die dem Aldehyd entsprechende Zwischensubstanz eine Formel, welche sie als ein Polymer des Zuckers kennzeichnet. Hierauf fussend, hat man versucht, den Zucker aus dem Glycerin künstlich darzustellen. Bei der Bildung der Glycerinsäure mittelst Salpetersäure tritt nun auch in der That gleichzeitig eine andere Substanz auf, welche mit den Glucosen die Reductionsfähigkeit für Metalloxyde, namentlich Kupferoxyd, in alkalischer Lösung gemein hat. Allein nachdem *van Deen* diese Thatsache entdeckt und sie auf die Entstehung von wahrem Zucker gedeutet hatte, wurde von *Huppert*, *Perls* u. A. bald nachgewiesen, dass die reducirende Substanz, die übrigens schon in der Kälte weit mächtiger reducirt, als irgend ein bekannter Zucker, flüchtig ist, folglich kein Zucker sein kann. *Berthelot* versuchte die Darstellung des Glycerylaldehyds, in der Voraussetzung, dass es ein Zucker sei, unter dem Einflusse thierischer Fermente auf das Glycerin. Kein thierisches Gewebe zeigte sich hierbei wirksam ausser dem Hoden, der

merkwürdiger Weise nach *Berthelot* auch Mannit in Zucker umwandelt. Zur Zeit, als *Berthelot* diese Versuche anstellte, war jedoch das später erwiesene Vorkommen von Glycogen im Hoden, das sich beim Liegen des Hodengewebes, ganz so wie in der Leber, in Zucker verwandelt, noch unbekannt. Die Versuche bedürfen deshalb dringend einer gründlichen Nachprüfung. Wäre die Darstellung des Zuckers aus dem Glycerin einmal festgestellt, so würde man sagen können, der Zucker sei künstlich dargestellt worden.

Ausser den hier angeführten giebt es bis heute keine chemischen Thatsachen, welche für die Entstehung des Fettes aus Kohlehydraten in Betracht kämen. Soll das Fett auf diesem Wege entstehen, so muss natürlich ein Austritt von Sauerstoff stattfinden, da sein Verhältniss zum C und H in den Kohlehydraten ein viel bedeutenderes ist, als im Fette. Nach den Ansichten *Liebig's*, der die Fettbildung aus Zucker für zweifellos hält, könnte der Zucker in zwei Verbindungen zerfallen, wovon die eine sauerstoffärmere Fett, die andere, ein sauerstoffreiches Zersetzungsproduct sein würde.

Seit das Glycogen als Erzeugniss des Thierkörpers entdeckt ist, und seit man weiss, dass diese den Kohlehydraten zugehörige Substanz in der Leber gebildet wird, selbst wenn den Thieren in der Nahrung keine Spur von Kohlehydraten, sondern nur Eiweiss, gereicht wird, fällt die Frage über die Fettbildung aus Eiweiss fast mit der über Fettentstehung aus Zucker zusammen. Nichts liegt der Vorstellung im Wege, dass das Leberglycogen eine Durchgangsstufe des Eiweisses zum Fette darstelle, wenn man sich das Fett vorzugsweise aus Zucker entstanden denken will. In dieser Beziehung verdient die oben aufgeführte Angabe *Mulder's* Beachtung, nach welcher aus Eiweiss durch Behandlung mit Salpetersäure auch Zuckersäure ($C_{12}H_{10}O_{16}$) also ein auf gleiche Weise aus dem Zucker erhaltenes Product entstehen soll. Auch die Entstehung von Zucker aus Knorpelleim, der unbedenklich als Product aus den Eiweissstoffen aufgefasst werden kann, ist in demselben Sinne zu beherzigen.

Alle zuletzt angeführten rein chemischen Thatsachen, so wie die Erfahrungen über Eiweiss und Zuckerzersetzung unter dem Einflusse organisirter Fermente, weisen weniger auf die Entstehung wahrer Fette, fertiger Glyceride, hin, als vielmehr auf die Zugehörigkeit der höheren Fettsäuren zum Eiweisse und des Glycerins zum Zucker. Im Thierkörper sind bereits synthetische Processe bekannt, vor Allem die Bildung mit Glycocoll gepaarter Säuren, es liegt deshalb kein Grund vor, die Entstehung des Fettes aus gesondert zugeführter Fettsäure und Glycerin für den Organismus als unmöglich abzuweisen. Der Vorgang muss vielmehr geradezu als anomal betrachtet werden, wenn wir erwägen, dass selbst genossenes fertiges Fett im Darme zum Theil durch den Pancreassaft erst wieder zerlegt wird in freie Fettsäure und Glycerin. Die erstere wird nachweislich als Seife resorbirt, und von

dem freien Glycerin ist wohl mit Sicherheit vorauszusetzen, dass es vom Darme ebenfalls leicht in die Blut- und Chylusgefässe übergehe. Es mag eine Rolle der Fettzellen sein, die beiden Generatoren der Glyceride wieder zu Neutralfetten zu vereinigen. Dass endlich eine Mästung bei Thieren möglich ist, welche keine Spur von Glyceriden und keine Spur von freiem Glycerin, sondern ausschliesslich Fettsäuren mit dem Futter erhalten, wurde jüngst durch Versuche von *Radziejewsky* in meinem Laboratorium erwiesen. Ein Hund, welcher Monate lang zu einer mässigen Diät von magerem Fleisch, täglich beträchtliche Mengen Seife (hauptsächlich palmitinsaures Natron) erhalten hatte, zeigte bei der Section ein so massenhaftes Fettpolster unter der Haut, und so colossale Fettablagerungen in der Bauchhöhle, wie man sie nur bei ganz erfolgreich gemästeten Thieren zu finden gewohnt ist. Die Fettsäure der Seife war also als Fett angesetzt, und für den Bezug von Glycerin muss das genossene Fleisch in Anspruch genommen werden. Man darf die Hoffnung hegen, die Rolle des Leberglycogens durch dieses Versuchsverfahren in Betreff der Glycerinerzeugung experimentell feststellen zu können.

Ueber den Fettansatz unter verschiedenen Ernährungsbedingungen sind zahlreiche auch im allgemein ökonomischen Interesse sehr werthvolle Versuche angestellt worden. Aus allgemeiner Erfahrung weiss man seit langer Zeit, dass Fettansatz zu Stande kommt auf zweierlei Weise, entweder durch gesteigerte Ernährung oder bei stets gleich bleibender mässiger Ernährung durch andauernde Ruhe der Muskeln.

In Betreff der Bedeutung der körperlichen Bewegung weiss jeder Landwirth, dass das Thier, welches als Fetterzeuger verwerthet werden soll, nicht arbeiten darf, andererseits weiss er aber auch, wie die Nahrung zweckmässig gemischt werden muss, wenn sie bei möglichst geringen Kosten, den zu erzielenden Erfolg sichern soll. Man kann ein ruhendes Thier ohne Zweifel bis zu einem gewissen Grade der Fettleibigkeit bringen durch blosse Eiweisskost, da indess das Eiweiss unter allen Nahrungsmitteln stets das theuerste ist, so hat man instinctiv versucht, einen Theil desselben durch billigere Mittel zu ersetzen. Diese sind entweder die Fette selbst oder die Kohlehydrate, besonders Stärke und Cellulose. Die Mast mit Hülfe dieser Nahrungszusätze ist natürlich nur möglich, wenn das Thier im Stande ist, diese Dinge zu assimiliren, und da man die Vereinigung solcher Nährstoffe vorzugsweise in den Pflanzen findet, so ist ein doppelter Grund für die Wahl der Pflanzenfresser vorhanden. Setzen wir den Fall, wir wollten einen Fleischfresser mästen, so wären wir genöthigt, Eiweiss (Fleisch) und Fett zu verwenden, denn wenn wir ihm Stärke oder Cellulose reichten, so würde er die letztere so gut wie nicht, die erstere unzureichend verdauen. Wollten wir endlich zum nächsten Umwandlungsproduct der Stärke, zum Zucker greifen, so müssten wir im Verhältniss zur Länge des Verdauungsschlauches

der Fleischfresser so viel davon nehmen, dass Verdauungsstörungen und Diarrhöen die Folge sein würden. Der Pflanzenfresser hingegen ist im Stande, innerhalb seines ungleich längeren Darmrohres aus der unlöslichen Stärke nach und nach einzelne Zuckerportionen zu bilden, und indem er so ungeheure Mengen Zucker (resp. Milchsäure etc.) in das Blut gelangen lässt, kommt es doch nie zur Ansammlung grösserer, wie Laxantien wirkender Mengen löslichen Zuckers im Darme. Höchst wahrscheinlich verwandeln diese Thiere auch die Cellulose zum Theil in Zucker, denn *Henneberg* und *Stohmann* fanden, dass die Ochsen, welche sie zu ihren Ernährungsversuchen benutzten, nur etwa die Hälfte der unlöslichen Holzfasern des Futters (Stroh) mit den Faeces wieder ausschieden. So vereinigen sich denn alle Umstände die Pflanzenfresser allein als günstige Apparate zur massenhaften Erzeugung des thierischen Fettes erscheinen zu lassen. Wir wollen damit nicht sagen, dass Fleischfresser nicht zu mästen seien, allein ein solches Verhältniss von Fett zum Fleisch zu erreichen, wie bei einem Schweine z. B., ist hier bekanntlich eine absolute Unmöglichkeit. Nach den Erfahrungen von *Fürstenberg* bildet eine Nahrung, welche auf 1 Th. Eiweiss 3 Th. zuckergebende Stoffe enthält, die zweckmässigste Mischung; bei 5 Th. der Letzteren gelingt schon keine Mast mehr.

Abgesehen von den excessiven äusserlich leicht kenntlichen Fettablagerungen, kann es für viele Zwecke von Werth sein, auch kleinere Fettablagerungen im Leben controliren zu können. Wenn ausgewachsene Thiere an Gewicht erheblich zunehmen, so kann dies herrühren von einem Ansatze von Fleisch (als Repräsentant stickstoffhaltiger Gewebe), von Fett (als Repräsentant stickstofffreier Gewebsbestandtheile) oder von Wasser, da andere Stoffe, wie die Salze oder gar die sog. Extractivstoffe in ihrer Menge niemals entsprechende Gewichtsschwankungen zeigen. Dasselbe gilt natürlich für Gewichtsabnahmen. Unter der Voraussetzung, dass die Mengen des im Harne und im Kothe ausgeschiedenen Stickstoffs die Gesammtausscheidung des Thieres an diesem Elemente enthalten, hat man versucht, durch Feststellung der Stickstoffausscheidung und der Gewichtsdifferenzen des Thieres den Fettansatz zu controliren. Entspricht der ausgeschiedene Stickstoff dem Umsatze stickstoffhaltiger Gewebe (des Fleisches besonders) und nimmt das Gewicht des Thieres unter bestimmten Ernährungsverhältnissen zu, während gleichzeitig die Stickstoffausscheidung nicht abnimmt oder gar steigt, so kann nur Fett oder Wasser angesetzt worden sein, sinkt aber umgekehrt die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs, so kann das Thier auch mehr Fleisch angesetzt haben.

Hoppe fand, dass ein Hund bei reiner Fleischkost (500 Grms. täglich) mehr Harnstoff und mehr Koth ausschied, als wenn er im Tage ausserdem noch 100 Grms. Zucker erhielt. Bei beiden Diäten nahm das Körpergewicht fortwährend zu. Die Thatsache wäre also zu deuten auf vermehrten Fleisch-

ansatz, den man sich erklären kann durch die Annahme, dass der Zucker statt des Fleisches umgesetzt wird, also gleichsam ein Schonungsmittel für das Fleisch oder sonstige stickstoffhaltige Gewebe darstellt. Wenn nun aber durch noch weiter gesteigerte Zuckerzufuhr das Körpergewicht weiter steigt, weil nun wirklich Fett angesetzt wird, so scheint der Zucker nur deshalb zu mästen, weil er das Fleisch schont, und ein Theil dieses zur Fettbildung verwandt werden kann. *Bischoff* und *Voit* kamen bei ihren auf die vorhin genannte Ueberlegung basirten Untersuchungen in Bezug auf die Gewichtszunahme des Thieres zu ähnlichen Resultaten, allein, da sie keine so grosse Verminderung der Harnstoffausscheidung fanden, so konnte nicht auf Fleischansatz, sondern nur auf Vermehrung des Fettes oder des Wassers im Körper geschlossen werden. Um unter den letzteren beiden Möglichkeiten zu entscheiden, muss, wie bei den meisten Pauschuntersuchungen über den Stoffwechsel die von den Thieren in der Versuchszeit gelieferte Wärme (als Minimum für das Versuchsthier = 2,200,000 Wärmeeinheiten täglich angenommen) mit in Rechnung gebracht werden, und da man mit Hülfe dieser annähernd entscheiden kann, ob ein Gewichtsverlust von abgegebenem Wasser (durch Haut und Lungen) herrührt, oder von verbrannter stickstofffreier Substanz (vorzugsweise Fett, wenn eben keine entsprechende N-Abfuhr durch Harn und Koth stattfindet), so lässt sich andererseits auch berechnen, ob eine Gewichtszunahme von Fett herrührt. Der Hund, welchen *Bischoff* und *Voit* zu ihren Versuchen benutzten, setzte nun bei reiner Fleischnahrung (500 Grms. täglich) im Tage nach ihren Berechnungen 564 Grms. Fleisch oder stickstoffhaltiges Gewebe überhaupt und 161 Grms. Fett seines Körpers um, d. h. aus der ersteren Zahl erklärte sich die Menge des im Harnstoff des Harns ausgeschiedenen Stickstoffs, aus der ersten und zweiten zusammen die Erhaltung seiner Körpertemperatur. Als das Thier aber ausser 500 Grms. Fleisch täglich noch 100 Grms. Zucker erhielt, setzte es nur 537 Grms. Fleisch und 151 Grms. Fett von seinem Körper um, nebst den genossenen 100 Grms. Zucker. Bei 200 Grms. Zuckerzusatz entsprach der Umsatz 500 Grms. Fleisch und 76 Grms. Fett. Je mehr Zucker gereicht wird, desto mehr wird also die Zersetzung des Körpereiweisses und des Körperfettes verhindert, aber selbst bei 300 Grms. Zucker kommt es nach *Bischoff* und *Voit* noch nicht zum Fettansatz, da diese nicht hinreichend sein würden, die 161 Grms. Fett, welche das Thier ohne Zuckergenuss täglich umsetzt, zu ersetzen. Falls der Hund also bei dieser Ernährung doch an Gewicht zunimmt, schliessen *Bischoff* und *Voit* im Gegensatze zu *Hoppe*, dass er nur Wasser ansetzt. Zu denselben Schlüssen wurden diese Experimentatoren auch geführt, als sie den Hund, statt mit Fleisch und Zucker, mit Brod, d. h. im Wesentlichen mit Pflanzeneiweiss und Stärke fütterten. Bei einer in drei Wochen, trotz reichlicher Brodnahrung verhungerten Katze wurde gar kein Fett in den Geweben, und eine Vermehrung des Wasserge-

halts in den Muskeln (statt 74 bis 79,5 pCt.) und im Gehirn (statt 76,6 bis 80,6 pCt.) gefunden. Die Widersprüche zwischen diesen Beobachtungen und den genannten *Hoppe's*, sowie den bekannten Erfahrungen der Thierzüchter sind noch unaufgeklärt. Da nach *Bischoff* und *Voit's* Versuchen der Leim, allein oder mit Fleisch verfüttert, auch keinen Fettansatz bewirken kann, so blieben nach ihrer Meinung nur das Fleisch und das Fett selbst als Fetterzeuger übrig. Es liegt auf der Hand, dass die vorliegende Frage exact besser auf directem Wege, d. h. durch Wägung des angesammelten Fettes nach den verschiedenen Ernährungsweisen, gelöst wird, was um so mehr zu wünschen ist, als die Berechnung des Ansatzes auf Fett immer willkürlich ist, da man statt desselben eben so gut auf Glycogenansatz schliessen kann, besonders bei kleineren Gewichtszunahmen.

Nach den merkwürdigen Untersuchungen *Boussingault's* vermindert sich durch die Mast das Gewicht der Knochensubstanz, während die Haut, die Muskeln und das Bindegewebe fast in dem nämlichen Verhältnisse an Gewicht zunehmen, wie das Fett. Demnach würden die gebräuchlichen Mästungsmethoden zugleich auch Fleischgewinn erzielen.

Die Zersetzung des Fettes im Organismus. Keine Körpersubstanz scheint so leicht vergänglich wie das Fett. Nach Nahrungsentziehung schwindet kein Gewebe so rasch wie das Fettgewebe. Dabei schwinden jedoch nicht die Fettzellen, die sich vielmehr nur entleeren. Da das Fett keinen Stickstoff enthält, so sucht man seine Zersetzungsproducte nur unter den stickstofffreien Ausscheidungsproducten, wobei man dann natürlich von der Annahme ausgeht, dass weder die Generatoren des Fettes (Glycerin und Fettsäuren) noch die nächsten Zersetzungsproducte dieser durch synthetische Processe unter Zuhülfenahme stickstoffhaltiger Stoffe in Form von Stickstoffverbindungen den Körper verlassen.

Bei dem hohen Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalte des Fettes bedarf dasselbe zu seinem endlichen Zerfall in CO_2 und HO einer sehr bedeutenden Menge O; kein Bestandtheil des Thierkörpers kann deshalb geeigneter erscheinen, diesem fortwährend an ihm zehrenden Elemente Nahrung zu bieten, als das Fett. Das Fett ist, wie es *Liebig* zuerst ausdrückte, nebst dem Zucker vorzugsweise ein Respirationsmittel, und da es bei seiner Oxydation die grösste Menge Wärme liefern muss, auch vornehmliches Heizmaterial für den Thierleib.

Da man sich nicht gut vorstellen kann, dass ein so complicirtes Molecül, wie das des Fettes, mit dem Sauerstoff in Verbindung gebracht, sogleich in die entsprechende Anzahl CO_2 und HO Molecüle zerfalle, ohne dass vorher andere intermediäre Zersetzungsproducte auftreten, so sind gute Gründe vorhanden, nach den Letzteren zu suchen. Erinnern wir uns des für die stickstoffhaltigen Stoffe des Muskels z. B. analoge Ziele verfolgenden Verfahrens, so sollte zunächst das Fettgewebe selbst auf die nächsten unvoll-

kommenen Oxydationsproducte ihres Inhaltes untersucht werden. Nach allgemein gehegten Annahmen enthält dieses Gewebe aber keine solchen Stoffe; wir hegen indess stark die Vermuthung, dass dieser Glaube entstanden ist, weil das Fettgewebe, obgleich oft untersucht, niemals speciell mit Rücksicht auf diese Frage studirt worden ist.

Die Darstellung der flüchtigen Fettsäuren, von der Ameisensäure bis zur Buttersäure, aus vielen thierischen Säften und Geweben giebt trotz der Möglichkeit, sie künstlich entweder aus dem Glycerin oder aus den Fettsäuren zu bilden, keinerlei Aufschluss über ihre Abstammung aus zersetztem Körperfett, weil sie theils nachweislich erst durch künstliche Zersetzungen (wie von Hämoglobin) entstehen, theils auch aus im Körper zersetzten Eiweissstoffen herrühren können. Wenn das Fett indess der Einwirkung des O im Blute unterliegt, so kann doch kaum ein Zweifel darüber walten, dass derartige Stoffe zunächst daraus entstehen, denn nach den interessanten Beobachtungen von *Gorup-Besanez* wird das Fett in alkalischer Lösung, und zwar selbst in kohlensauren Alkalien sehr leicht zersetzt durch den Sauerstoff der Modification, welche auch im Blute unter Vermittlung der rothen Körperchen entsteht. Das Ozon nämlich spaltet zunächst die Fette, indem es das Glycerin in Ameisensäure, Propionsäure, vielleicht auch in Acrylsäure zersetzt. Beim Einleiten des Ozons in ein Gemisch von Oleïn und Sodalösung tritt der Geruch nach Oenanthol und Acroleïn (Glycerin $C_6H_8O_6 - 4\,HO = C_6H_4O_2 =$ Acroleïn) auf, es entwickelt sich Kohlensäure und die Fettsäuren werden dann an das Natron gebunden als Seifen vorgefunden. Der nächste Erfolg der Fettzersetzung durch Ozon in alkalischer Lösung besteht also ausser der Zerstörung des Glycerins, in einer Verseifung. Merkwürdiger Weise widersteht jedoch die Palmitinsäure selbst als Natronseife dem Ozon sehr hartnäckig.

In neuerer Zeit haben *Jolly*, *Koch* und *Meissner* im Harne sehr häufig Bernsteinsäure gefunden und festgestellt, dass dieselbe besonders nach Fettgenuss oder nach einer Ernährungsweise, welche das Schwinden vorher angesetzten Fettes zur Folge hat, besonders reichlich abgesondert wird. Durch Oxydation der höheren Fettsäuren entstehen, wie oben erwähnt, die niederen Glieder der homologen Reihe, welche ihrerseits wieder durch Oxydationsmittel in correspondirende zweibasische Säuren umgewandelt werden. So entsteht aus der Buttersäure z. B. die Bernsteinsäure.

$$\underset{\text{Buttersäure.}}{C_8H_8O_4} - 2\,H + 4\,O = \underset{\text{Bernsteinsäure.}}{C_8H_6O_8}.$$

Man sieht leicht ein, welches Interesse sich knüpfen würde an den Nachweis anderer mit der Bernsteinsäure homologer zweibasischer Säuren im Organismus, der Sebacylsäure z. B., welche zur Caprinsäure im gleichen Verhältnisse steht wie die Bernsteinsäure zur Buttersäure.

Das Knorpelgewebe.

Das Knorpelgewebe besteht, wie das im vorigen Capitel erläuterte Bindegewebe aus einer Grundsubstanz mit eingelagerten Zellen. Von allen Geweben, welche den eigenthümlichen Härtegrad besitzten, den Jedermann als knorpelig bezeichnet, kann man sagen, dass sie auch entweder in chemischer oder in histologischer Beziehung zum Knorpel zu rechnen sind. Die Grundsubstanz des Knorpels ist entweder hyalin, lamellös, fasrig oder netzförmig, während die Zellen in den verschiedensten Knorpeln ziemlich gleichartig sind.

Die Knorpelzellen.

In manchen Knorpeln, besonders in denen von Embryonen und jungen Thieren, giebt es Knorpelzellen, welche wie die des Bindegewebes nur aus membranlosem Protoplasma und einem Kerne mit Kernkörperchen bestehen. Bei der Fortentwickelung des Knorpelgewebes aber scheint fast überall die Knorpelzelle charakteristische Veränderungen zu erfahren, indem sie sich mit einer festen Kapsel umzieht, innerhalb welcher die ursprüngliche Zelle sich oft derart vermehrt, dass schliesslich ein von mehreren Zellgenerationen erfüllter Raum entsteht. Ob die Knorpelzelle ausser der Kapsel eine eigentliche sog. primäre Zellmembran besitze, ist durchaus zweifelhaft, obwohl durch Imbibition dünner Schnitte von Hyalinknorpel mit Wasser das körnige Protoplasma häufig mit einer häutigen Rinde bedeckt gefunden wird. Dieses Phänomen kommt aber wahrscheinlich nur dadurch zu Stande, dass das Protoplasma zuerst an der Peripherie unter dem Einflusse des Wassers gerinnt, wie auch die ganze Formveränderung, die zuweilen zur Sternform der Zelle führt, auf einen solchen Gerinnungsvorgang zu beziehen ist.

Die Kapseln der Knorpelzellen bilden sich auch an don jüngeren Zellgenerationen, so dass oft eine gemeinsame grössere Kapsel viele kleinere einschliesst. Ob die Kapsel zur Zelle oder zur Grundsubstanz gehöre, ergiebt sich am besten aus ihrem chemischen Verhalten, welches lehrt, dass sie gerade diejenige chemische Zusammensetzung besitzt, welche wir der Grundsubstanz des hyalinen Knorpels zuschreiben. Da der junge Hyalinknorpel nur aus dichtgedrängten Zellen besteht, verbunden durch Schichten einer Kittsubstanz von minimaler Dicke, beim Wachsen des Knorpels aber Kapsel an Kapsel sich drängt, unter Entfernung der Zellen von einander, so muss die Kapsel als das erste Erzeugniss derselben, als Umwandlungsproduct ihres Protoplasma's (*M. Schultze*, *Brücke*) aufgefasst werden. Die vereinigten

Knorpelkapseln würden demnach die eigentliche Grundsubstanz des Knorpels sein. Hierfür spricht insonderheit das Verhalten scheinbar ganz homogenen Hyalinknorpels zu manchen Reagentien. Nach *Heidenhain* wird z. B. der Gelenkknorpel des Frosches durch Behandeln mit Salpetersäure und chlorsaurem Kali in einzelne Zellenterritorien zerklüftet, welche nichts anderes darstellen, als die von einander getrennten sehr dicken Kapseln. Man darf deshalb hoffen, dass in jedem Hyalinknorpel noch eine die Kapseln nach aussen abgrenzende (Kitt-) Substanz gefunden werden wird. Die Theile der in der Regel concentrisch gestreiften, schaligen Kapsel, welche der Zelle zunächst liegen, scheinen auch am schwersten in Knorpelleim übergeführt zu werden. Wird nämlich der Hyalinknorpel in dünnen Scheiben längere Zeit gekocht, so zerfällt er ebenfalls zuerst in Zellenterritorien, die sich dann weiter von aussen her Schicht für Schicht allmählich zu Knorpelleim auflösen. Endlich werden durch fortgesetztes Kochen, besonders unter Druck bei 120° im *Papin*'schen Topfe die Knorpelzellen ganz frei, und was jetzt übrig bleibt, giebt keinen Leim mehr, sondern besteht im Wesentlichen aus Eiweiss.

Die Knorpelzellen enthalten, wie alle Zellen, hauptsächlich Eiweiss, was man nach ***M. Schultze*** sehr hübsch an dünnen Knorpelschnitten durch Behandlung mit Schwefelsäure und Zucker demonstriren kann, wodurch ausschliesslich die Zellen purpurroth gefärbt werden, während die Grundsubstanz nur gelblich wird. Wasserextracte des Knorpels reagiren alkalisch und geben mit CO_2 Niederschläge von Globulin. Paraglobulin und Fibrinogen enthält der Auszug nicht. Die Knorpelzellen enthalten oft auch einzelne Fetttröpfchen.

Die Grundsubstanz des Knorpels.

Embryonale Knorpel mit deutlich entwickelter Grundsubstanz und schon etwas auseinanderliegenden Zellen geben beim Kochen keinen Leim. Die meisten Knorpel des erwachsenen Thieres liefern dagegen immer eine wie Leim gelatinirende Substanz.

Die Grundsubstanz des Hyalinknorpels ist entweder ganz homogen und zeigt nur schmale, den Kapseln entsprechende, weit von einander liegende gestreifte Schalengebilde, oder sie ist, wie in den Knorpeln alter Individuen fast ganz gebildet von dicht gedrängten dicken Knorpelkapseln. In Wasser quillt die Substanz nicht, auch in Essigsäure kaum. Nur concentrirte Mineralsäuren und die ätzenden Alkalien lösen sie auf. Durch 24stündiges Kochen oder 3—4stündiges Kochen im verschlossenen Gefässe mit Wasser von 120° C wird sie aufgelöst zu einer beim Abkühlen gelatinirenden Lösung.

Das Chondrin (Knorpelleim) von *Joh. Müller* entdeckt, verhält sich äusserlich ganz wie Glutin. Es gelatinirt noch in sehr verdünnten Lösungen, und büsst diese Eigenschaft ohne Veränderung seiner chemischen Zusammensetzung durch langes Erwärmen, kurze Ueberhitzung mit Wasser auf 140° C und durch Behandlung mit Säuren und Alkalien ein. Getrocknet stellt es eine dem Glutin sehr ähnliche Masse dar, welche indess nicht so schnell und auffällig in kaltem Wasser quillt, wie Glutin, und sich auch nicht so leicht in kochendem Wasser löst. Um das Chondrin möglichst rein zu erhalten, kocht man Rippenknorpel mit Wasser aus, entfernt das Perichondrium, erhitzt die dann recht fein zerkleinerten Knorpelstücke bei 2 bis 3 Atmosphären Druck im *Papin*'schen Topfe, filtrirt heiss, fällt mit Essigsäure, und mischt den Niederschlag mit Alkohol und Aether. In der Zusammensetzung und in seinen Reactionen differirt der Knorpelleim sehr wesentlich von dem des Bindegewebes und der Knochen. 100 Th. Chondrin enthalten C 49,9 — H 6,6 — N 14,5 — S 0,4 — O 28,6, also besonders weit weniger N (um 3 pCt.) als das Glutin.

Das Chondrin wird im Gegensatze zum Glutin gefällt durch Essigsäure, verdünnte Mineralsäuren ohne Ueberschuss, durch wenig Alaun, Blei-, Eisen-, Silber- und Kupfersalze. Gemeinsam sind dem Glutin und Chondrin die Fällbarkeit durch Chlor und die meisten Quecksilbersalze. Indess ist der Niederschlag, den Sublimat in Chondrinlösungen erzeugt, spärlich und bildet sich erst nach längerer Zeit. Gerbsäure giebt in reinen Chondrinlösungen nur schwache Opalescenz (*Trommer*). Die Fällung des Chondrins mit Essigsäure ist im Ueberschusse der Säure unlöslich, leicht löslich dagegen in neutralen Alkalisalzen. Sie tritt deshalb nicht ein in unreinen Chondrinlösungen, und wird in reinen durch vorheriges Versetzen mit Chlornatrium, essigsaurem Natron etc. verhindert. In überschüssigen verdünnten Mineralsäuren löst sich der Niederschlag ebenfalls leicht. Die Fällungen mit Alaun, Silber- und Kupfersalzen lösen sich im Ueberschusse der Reagentien ebenfalls. Der Niederschlag mit schwefelsaurem Eisenoxyd, der wie die mit den Bleiacetaten im Reagensüberschuss sich nicht löst, wird durch Kochen wieder gelöst. Die wässrige wie die alkalische Chondrinlösung zeigt Circumpolarisation, und die spec. Drehung für gelbes Licht beträgt — 213° 5, bei grossem Alkaliüberschusse — 552°,0. Viel verdünntes Alkali vermindert die spec. Drehung (*de Bary*). Das Chondrin dreht also bei weitem stärker links, als das Glutin.

Entsprechend seiner Fällbarkeit durch Essigsäure quillt trockenes Glutin darin auch nicht auf. Nach der Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren (HCl, PO_5 etc.) löst sich der Knorpelleim sehr viel leichter im Wasser, und besitzt dann so lange andere, mehr dem Glutin ähnliche Reactionen, als noch rückständige Säure darin enthalten ist. Dies hat kurze Zeit zu der Meinung Anlass gegeben, der Knorpel könne durch Behandlung mit ver-

dünnten Säuren namentlich in der Wärme die Eigenschaften des collagenen Gewebes annehmen, so dass aus Chondrigen Collagen entstehe, oder aus Chondrin Glutin. Die Aehnlichkeit des sauer gebliebenen Chondrins mit dem Glutin beschränkt sich indess auf die Nichtfällbarkeit mit Essigsäure, sowie mit Oxalsäure, Alaun, Silber und Kupfersalzen, während die Reactionen des Glutins, wie die Fällbarkeit durch Gerbsäure und die Nichtfällbarkeit durch Bleiacetate, ausbleiben (*M. Schultze*). *Trommer* hat ferner gezeigt, dass der Hyalinknorpel nach der Digestion mit Säuren und vollständiger Entfernung derselben durch Auswaschen mit Wasser und verdünntem Ammoniak, stets unverändertes Chondrin durch Kochen mit Wasser liefert. Durch Digestion mit Kalilauge wird das Chondrin indessen offenbar zersetzt, wobei zunächst ein Körper entsteht, der keine Chondrinreactionen mehr zeigt, sondern nur durch Gerbsäure und durch Salzsäure und Ferrocyankalium gefällt wird (*M. Schultze*). Derselbe ist jedoch kein Glutin, wie die letztere Reaction lehrt, und auch kein Eiweiss, da Ferrocyankalium den Niederschlag in der salzsauren Lösung im Ueberschusse wieder auflöst.

Auch durch seine Zersetzungsweisen weicht das Chondrin vom Glutin ab. Es liefert vor Allem beim Kochen mit Schwefelsäure kein Glycocoll, sondern nur Leucin. Wenn es sich bestätigen sollte, dass das Chondrin bei keiner Behandlung, auch mit Alkalien und Kalkhydrat nicht, Glycocoll liefere, so würde es offenbar kaum mehr mit dem Glutin zusammen zu stellen sein.

Nachdem schon *Gerhardt* erwähnt hatte, dass man durch Erhitzen des Leimes mit Säuren Zucker erhalte, zeigten *Bödecker* und *Fischer*, dass gut gereinigte Knorpel mit Salzsäure gekocht, neben stickstoffhaltigen Zersetzungsproducten wahren gährungsfähigen Zucker liefern. Wenn man den Rippenknorpel zunächst mit warmer sehr verdünnter Salzsäure extrahirt, dann durch Kochen mit der concentrirten Säure löst, so tritt ein Moment ein, wo die Flüssigkeit beginnt nach dem Zusatze von Alkali, Kupfer- und Wismuthoxydsalze zu reduciren. Durch Kochen mit Bleiglätte, Abfiltriren vom Chlorblei und Fällen des Filtrats mit Bleiessig und Ammoniak wird der Zucker aus dem Niederschlage mit SH isolirt. Um die Gährung dieses Zuckers zu beobachten, darf das Kochen mit HCl nicht zu lange fortgesetzt werden, weil der Zucker dabei das Gährungsvermögen einbüsst. *Meissner* zeigte, dass der Knorpel auch bei Digestion mit Magensaft Zucker liefere, und *Fischer* gelang es, nach dem Genusse von Chondringelée Vermehrung des Zuckergehaltes im Harn zu finden. Das Chondrin scheint demnach eine zugleich Stickstoff und Kohlehydrate enthaltende Verbindung zu sein.

Schon *Hunt* machte die Bemerkung, dass das Glutin vielleicht die Zusammensetzung eines Amides der Kohlehydrate besitze, eine Ansicht, die dadurch Bedeutung gewinnt, dass aus Zucker, Stärke und Dextrin bei Be-

handlung mit concentrirtem Ammoniak bei 150° unter Wasseraustritt stickstoffhaltige durch Alkohol und Gerbsäure fällbare Körper entstehen mit 11—14 pCt. Stickstoff (*Dusart*, *Schützenberger*). Indess steht das Chondrin diesen Körpern wohl näher als das Glutin.

Da die Knorpelzwischensubstanz nichts Anderes ist als eine aus Knorpelzellenkapseln zusammengesetzte Masse, und die Kapselsubstanz andererseits im Thierleibe vielleicht das Analogon der festen Gehäuse (*Brücke*) der Pflanzenzellen darstellt, so ist die Entstehung eines wahren Zuckers aus dem Chondrin von weitreichender Bedeutung. Das Gehäuse der Pflanzenzellen besteht bekanntlich aus Cellulose ($C_{12}H_{10}O_{10}$), von welcher wir wissen, dass sie den Kohlehydraten zugehörend, unter dem Einflusse von Säuren in gährungsfähigen Zucker übergeht. Die Cellulose entsteht ebenfalls als eine Abscheidung aus dem Protoplasma der Pflanzenzelle, stellt ein Umwandlungsproduct aus den äusseren Schichten desselben, dem Primordialschlauche dar. Ueberall, wo wir im Thierleibe an den thierischen Zellen solche feste Gehäusesubstanzen auftreten sehen, bestehen dieselben entweder aus einem stickstoffhaltigen Körper, aus welchem aber ein Kohlehydrat künstlich abgespalten werden kann, oder sie besteht bei den niederen Thieren sogar aus stickstofffreien Körpern, welche mit der Pflanzencellulose fast identisch sind (s. unten S 390, Tunicin).

Dass das Chondrin als solches im Hyalinknorpel enthalten sei, ist wenig wahrscheinlich, weil es erst durch viel längeres Kochen der Knorpelsubstanz gebildet wird, als selbst das getrocknete Chondrin zur Lösung bedarf. Will man der Knorpelsubstanz einen chemischen Namen geben, so bezeichnet man sie als Chondrigen.

Die Cornea. In ihrem Verhalten der Grundsubstanz des Hyalinknorpels am ähnlichsten ist die der Cornea. Auch histologisch gleicht sie gewissen Knorpeln (den sog. lamellösen) sehr, wenn auch ihre Zellen von den Knorpelzellen bedeutend abweichen. Nach Behandlung mit Schwefelsäure lässt sich die Hornhaut in grössere glatte Lamellen spalten, durch übermangansaures Kali in Fibrillen, welche breiter sind, als die des fibrillären Bindegewebes. Die Grundsubstanz quillt auch in Essigsäure gallertig auf, was der Hyalinknorpel bekanntlich nicht thut. Das Cornea-Chondrin unterscheidet sich jedoch von dem des Hyalinknorpels nur durch die Nichtfällbarkeit mit Bleiessig und durch die stärkere Trübung mit Gerbsäure.

Wässrige Extracte der Cornea enthalten sehr viel Paraglobulin, das wahrscheinlich aus den Zellen stammt.

Der Wassergehalt der Hyalinknorpel schien nach früheren Analysen colossalen Schwankungen (von 54—70 pCt.) unterworfen zu sein, ebenso der Gehalt an feuerfesten Bestandtheilen. Die hierauf bezüglichen Angaben beruhen indess wahrscheinlich auf der Verwendung von Knorpel sehr verschiedenen Alters und von Objecten, deren Austrocknung nicht sorgfältig

überwacht wurde. Nach *Hoppe-Seyler* enthalten 100 Th. frischer Knorpelsubstanz vom Menschen (22 jährig und gesund):

	Rippenknorpel.	Kniegelenkknorpel.
Wasser . . .	67,67	73,59
Organ. Stoffe . .	30,13	24,87
Anorgan. Stoffe .	2,20	1,54

Die Asche der Knorpel ist auffallend reich an schwefelsauren Salzen, so sehr, dass man sie kaum für nicht präexistirend halten kann. Merkwürdig ist ferner die grosse Menge des Natrons in der Knorpelasche, während wir sonst in allen festen Geweben bekanntlich überwiegend Kali sowie Kalk oder Magnesiaphosphate finden. Indessen enthält die Knorpelasche doch auch ziemlich viel Kali, dagegen relativ sehr wenig der genannten Phosphate.

Nach *Hoppe's* Analyse enthält die Asche des menschlichen Rippenknorpels in 100 Th.:

Schwefelsaures Kali . . .	26,66
,, ,, Natron . .	44,81
Chlornatrium	6,11
Phosphorsaures Natron . .	8,42
,, ,, Kalk . . .	7,88
,, ,, Magnesia .	4,55.

Manche Knorpel enthalten neben etwas Chondrigen, hauptsächlich Collagen. Es sind dies die sog. Faserknorpel, in welchen schon der mikroskopische Anblick die Einlagerung von Bindegewebsfibrillen erkennen lässt.

Die Netzknorpel enthalten neben wenig Chondrigen und Collagen hauptsächlich elastisches Gewebe oder Elastin. Der Leim aus solchen Knorpeln zeigt indess manche Abweichungen von den bisher aufgeführten Leimarten, deren Ursachen eben so wenig bekannt sind, wie die der Differenzen des Leimes aus dem Skelet der Knorpelfische und einer leimartigen Masse, welche nach *Joh. Müller* und *Max Schultze* auch aus der mittleren Arterienhaut gewonnen wird.

Wie in dem fibrillären Bindegewebe kommen auch im Knorpel häufig Verkalkungen vor, ja vor der Bildung von Knochen, die bekanntlich im wachsenden Organismus fast nur an Stelle der Knorpel auftritt, ist die Knorpelverkalkung ein normaler Vorgang. Die sichtbaren, wahrscheinlich von vornherein aus Gemischen von Chondrigen oder organischer Substanz mit Kalksalzen bestehenden körnigen Ablagerungen treten immer zuerst am Rande der Zellen, also an den Schichten der Kapseln mit kleinstem Durchmesser auf, und später erst im weiteren Umkreise. Durch anhaltendes

Kochen wird solchen verkalkten Knorpeln Chondrin, durch verdünnte Säuren die Kalksalze entzogen. Die Letzteren bestehen immer, wenn nicht überwiegend, so doch zum grossen Theile aus Kalkphosphat. Analoge Zusammensetzung besitzen die Verkalkungen des fibrillären Bindegewebes. Die Rippenknorpel scheinen im Alter immer aschenreicher zu werden.

Synovia.

Die Knorpelflächen der Gelenke werden von einer den Binnenraum der Gelenkkapsel erfüllenden Flüssigkeit umspült, deren Entstehung nicht ganz aufgeklärt ist. Die Synovia oder Gelenkschmiere stellt eine zähe, oft gelbliche, fadenziehende, trübe Flüssigkeit dar, erfüllt von Zellenrudimenten und Kernen, die ohne Zweifel aus abgestossenen Zellen der Synovialzotten stammen. Da die Letzteren an ihren Spitzen alle Zeichen einer mit Zerfall endenden Metamorphose darbieten, so wird die Synovialflüssigkeit zum Theile als das Product dieses Zerfalles anzusehen sein. In vielen Gelenken ist die Zahl der Zellen jedoch so gering, und diese sind so klein, dass noch ein zweiter Ursprung für die Flüssigkeit zu suchen bleibt. Nach *Frerichs'* Untersuchungen enthält die Synovia neben Eiweiss und Fett auch Mucin, das durch Essigsäure ausgefällt wird. Das Fett ist im feinkörnigen Zustande oder in einzelnen wirklichen Fetttröpfchen in der Flüssigkeit enthalten, das Mucin und Eiweiss theilweise noch in den abgestossenen Zellen oder deren Kernen.

Nach starker Bewegung nimmt, wie *Frerichs* angiebt, die Menge der Synovia ab, und wird dabei zugleich dickflüssiger, schleimiger und reicher an morphotischen Bestandtheilen als in der Ruhe.

In der Synovia eines auf die Weide getriebenen Ochsen fand *Frerichs* 94 pCt. Wasser, während die eines Stallochsen 96 pCt. enthielt. Erstere enthielt 0,5 pCt. Mucin, 3,5 pCt. Eiweiss und etwa 1 pCt. Aschenbestandtheile, letztere 0,2 Mucin, 1,5 Eiweiss und 1 pCt. Asche. An der Bildung der Synovia betheiligt sich vermuthlich auch ein reiner Transsudationsprocess aus dem Blute der Gefässe in den Gelenkkapseln.

Die Glashäute.

Die *Descemet*'sche Haut der Cornea, die Linsenkapsel, die Membrana limitans der Retina, und die Membranae propriae der Drüsen sind häufig für identisch mit dem elastischen Gewebe gehalten worden. Ihre geringere Resistenz gegen verdünnte Alkalien und mässig concentrirte Säuren lässt sie indess dem Sarkolemm und der *Schwann*'schen Scheide verwandter erscheinen. Nach *Strahl* löst sich die Linsenkapsel durch mehrstündiges Kochen auf zu einer Lösung, die keinen Leim enthält.

Spongin, Chitin, Hyalin und Tunicin.

Im Reiche der wirbellosen Thiere kennt man eine Anzahl von Geweben, deren histogenetische Bedeutung theilweise noch der Discussion unterliegt. Das Balkengewebe der Spongien (des Badeschwammes), das in seinen Maschen contractile Substanz enthält, liefert zwar beim Kochen keinen Leim, mit verdünnter Schwefelsäure gekocht aber Leucin und Glycocoll (*Städeler*), Tyrosin tritt dabei nicht auf. Dieses Gewebe kann also nicht aus Eiweissstoffen bestehen und scheint dem Collagen verwandt zu sein.

Das Chitin $C_{18}H_{15}NO_{12}$ (*Städeler*) findet sich in den äusseren Bedeckungen der Articulaten, im Darme und den Tracheen der Arthropoden, und scheint auch in den Sehnen vieler Insectenmuskeln aufzutreten. In allen Fällen geht es zweifellos aus der Umwandlung von Zellprotoplasma, wohl ähnlich, wie die Knorpelkapseln hervor. Zur Darstellung werden Käfer so lange mit Natronlauge gekocht, bis sie farblos geworden, dann mit Wasser, verdünnten Säuren gewaschen, mit Alkohol und mit Aether ausgekocht. Aus Krebspanzern müssen vor der Behandlung die Kalksalze mit verdünnter Salzsäure entfernt werden. Rein dargestellt bildet das Chitin eine farblose, amorphe, häufig glasartig durchsichtige Masse, von der Form der angewendeten Organe. In Wasser, Essigsäure, Alkalien und verdünnten Mineralsäuren ist es unlöslich. In concentrirter Salzsäure und Salpetersäure löst es sich unter Zersetzung. Diese Lösungen mit Ammoniak neutralisirt, werden durch Gerbsäure gefällt. Trocken in concentrirte Schwefelsäure eingetragen löst es sich auf. Wird diese Lösung in siedendes Wasser getropft so bildet sich neben etwas Ammoniak Traubenzucker etc. (*Berthelot, Städeler.*) Nach *Städeler* findet der Vorgang vielleicht nach folgender Gleichung statt:

$$\underset{\text{Chitin.}}{C_{18}H_{15}NO_{12}} + 4\,HO = \underset{\text{Zucker.}}{C_{12}H_{12}O_{12}} + \underset{?}{C_6H_7NO_4}.$$

Es müsste also ein dem Alanin oder Sarkosin isomerer Körper noch neben dem Zucker auftreten.

Die Entstehung des Zuckers aus dem Chitin durch siedende Schwefelsäure hat Veranlassung gegeben die chitinhaltigen Gewebe auf den Gehalt an Cellulose zu untersuchen. Durch Kupferoxyd-Ammoniak kann indessen aus gereinigtem Chitin keine Cellulose extrahirt werden (*Städeler*).

Durch längeres Kochen mit verdünnter Schwefelsäure wird das Chitin in eine kleisterähnliche aber unlösliche Masse verwandelt, welche noch Stickstoff enthält, und in der Zusammensetzung nicht von dem nach der angegebenen Methode gereinigten Präparate abweicht. Solches Chitin färbt sich aber mit Iodlösungen tief braunroth, wie Glycogen. Wenn man Chitin mit seinem 5fachen Gewichte Aetzkali und sehr wenig Wasser erhitzt, so ent-

wickelt sich Ammoniak, und die Masse wird gelatinös. Diese färbt sich mit Iod allein violett, mit iodhaltiger Chlorzinklösung rein blau, wie Cellulose. So modificirtes Chitin ist auch in sehr verdünnten Säuren löslich. (*Rouget.*)

Das Hyalin bildet den Hauptbestandtheil der Mutterblasen der Echinococcen und wird daraus durch Auskochen mit Wasser, Alkohol und Aether dargestellt. Die rückbleibenden, elastischen Häute lösen sich in Wasser bei 150° auf, falls sie von älteren Blasen stammten. In der so erhaltenen Lösung erzeugen Alkohol, die Bleiacetate, und salpetersaures Quecksilberoxyd Niederschläge, während Gerbsäure, Chlorwasser, Sublimat, Silbernitrat, Essigsäure und Ferrocyankalium sie nicht verändern. Die Häute sind in Natronlauge und verdünnten Mineralsäuren nur allmählich, in Essigsäure nicht löslich, Salzsäure und Salpetersäure lösen sie in der Wärme. Wie das Chitin in Schwefelsäure gelöst oder mit verdünnter Schwefelsäure gekocht giebt das Hyalin gegen 50 pCt. rechtsdrehenden, gährungsfähigen Traubenzucker.

100 Th. Hyalin jüngerer Blasen enthalten C 44,1 — H 6,7 — N 4,5 — O 44,7, das der älteren C 45,3 — H 6,5 — N 5,2 — O 43,0.

Nach den angeführten von *Lücke* ermittelten Thatsachen ist das Hyalin dem Chitin sehr ähnlich, unterscheidet sich jedoch von diesem im C- und N-Gehalte, sowie in der leichteren Zersetzbarkeit durch verdünnte Schwefelsäure.

Das Tunicin $C_{12}H_{10}O_{10}$, von *C. Schmidt* als Bestandtheil des Tunicatenmantels entdeckt und als thierische Cellulose erkannt. Durch Behandlung der äusseren Hülle von Phallusia mammillaris, der knorpeligen Hülle der Ascidien, des Mantels der Cynthien oder des äusseren Rohres der Salpen, mit Wasser, verdünnten Alkalien und Säuren, schliesslich mit Alkohol und Aether, bleibt das Tunicin rein in Form der ursprünglichen Gewebe zurück. *Berthelot* stellte es dar durch Auskochen mit concentrirter Salzsäure und Extraction mit verdünntem Kali. Wie *Schmidt* gefunden, hat das Tunicin die Zusammensetzung der vegetabilischen Cellulose $= C_{12}H_{10}O_{10}$. Nach *Berthelot's* Versuchen weicht es von dieser aber darin ab, dass es durch Iod gelb gefärbt wird, und sich in basisch kohlensaurem Kupferoxydammoniak sehr schwer löst. Auch Fluorbor, das alle vegetabilische Cellulose sofort verkohlt, verändert das Tunicin nicht. In concentrirter Schwefelsäure gelöst und dann in heisses Wasser getropft, erleidet das Tunicin vollständige Umwandlung in reducirenden und gährungsfähigen Zucker (Glycose).

Die angeführten Substanzen schliessen sich augenscheinlich dem Chondrigen an, insofern ihre Zersetzung zur Abscheidung von Moleculen der Kohlehydrate führt, und das Tunicin würde endlich das reine vom Thierorganismus erzeugte unlösliche Kohlehydrat darstellen.

In den dichten Concretionen der äusseren Haut der Nematoden wurde von *Rindfleisch* eine der Glycogenreaction durchaus ähnliche Färbung, mittelst Iod beobachtet. *Foster* ist es jüngst gelungen aus diesen Thieren relativ

enorme Mengen Glycogen mit siedendem Wasser zu extrahiren. Vielleicht entspricht jedoch die auf Iod reagirende Substanz der Nematodenhaut dem vorher genannten durch Schwefelsäure modificirten Chitin.

Die Knochen.

Die Knochen bestehen aus eigentlicher, meist lamellöser Knochensubstanz und accessorischen Theilen. Zu den Letzteren gehören der Inhalt seiner Höhlen, das Mark, die Blutgefässe, die Kerne und Zellenreste in den Knochenkörperchen, sowie sämmtliche von diesen Theilen eingeschlossenen Flüssigkeiten.

Die Isolirung der lamellösen Knochensubstanz ist nur annähernd möglich, durch Zersägen, Feilen, Raspeln und Zerstossen der gut abpräparirten Knochen, Abschlämmen und Auskochen mit Wasser, Alkohol und Aether. Was als schwerere Masse zurückbleibt, enthält nur Spuren der accessorischen Gewebe, besonders, wenn die compactere, nicht spongiöse Substanz der Knochen ausgewachsener Individuen verwendet wird. Das so gewonnene reine Knochenpulver enthält durchschnittlich 70 pCt. feuerfester Substanzen und 30 pCt. Osseïn.

Das Osseïn des Knochens erhält man am leichtesten durch Extrahiren ganzer Knochen mit verdünnten Säuren, wodurch die Salze bis auf einen geringen Rest aufgelöst werden. Der Rückstand hat ganz die Form und die mikroskopische Structur des ursprünglichen Knochens, so dass die Lamellen, die Knochenkörperchen und die *Havers*'schen Canäle noch mit grosser Deutlichkeit zu erkennen sind. Da das Osseïn durch längeres Kochen zu Glutin aufgelöst wird, so hat man es auch mit dem Collagen identificirt. Indess verhält es sich doch in vielen Puncten so wesentlich anders, als das Collagen des fibrillären Bindegewebes, dass es wünschenswerth ist, dies auch durch den Namen auszudrücken. Das Osseïn wird durch Kochen mit Wasser viel langsamer in Glutin übergeführt, als die Fibrillen des Bindegewebes, und quillt ausserdem in Essigsäure nicht entfernt in der Weise auf, wie jene. Seine procentische Zusammensetzung ist dabei jedoch der des Collagens und des Glutins gleich. Behandlung mit Säuren erleichtert die Umwandlung in Glutin durch siedendes Wasser, und zwar wohl aus zwei Gründen, nämlich einmal indem die Säure wie beim Collagen wirkt, andrerseits indem die der Leimbildung augenscheinlich hinderlichen vielen Erdsalze zuvor durch die Säure entfernt werden. Durch Kochen ganzer Knochen, besser noch des auf die vorhin genannte Weise gereinigten Knochenpulvers im *Papin*'schen Topfe wird fast aller verbrennliche Stoff entzogen, so dass eine Glutinlösung, und ein sehr brüchiger, nur aus Erdsalzen bestehender Knochen resultiren. Wird ein Knochen der Glühhitze unterworfen, so verkohlt er anfänglich, schliess-

lich brennt er weiss, und der Rückstand ist eine nur aus den Salzen bestehende Pseudoform des Knochens.

Das Glutin aus dem Osseïn unterscheidet sich von dem aus Collagen nicht.

In den meisten Knochen finden sich neben dem Osseïn einige von der regelmässigen Lagerung der Knochenlamellen abweichende Fasern und Bündel, die von *Sharpey* entdeckten sog. durchbohrenden Fasern. Dieselben bestehen nach *Kölliker* aus elastischem nicht leimgebendem Gewebe.

Das Osseïn und die Erdsalze. Die Erdsalze der Knochen sind so innig an die Osseïngrundlage gebunden, dass man sie niemals in Substanz gesondert mikroskopisch erkennen kann. Jede Knochenlamelle erscheint im dünnsten Knochenschliffe bei den stärksten Vergrösserungen durchaus homogen; nirgends ist auch nur eine Andeutung von Körnchen zu sehen. Für den Fall, dass die Lamellensubstanz stets gleiche Gewichtstheile Osseïn und Erdsalze enthielte, würde darum die Annahme einer chemischen Verbindung dieser Bestandtheile nach Aequivalenten keine Hindernisse finden. Nach den Untersuchungen von *Milne Edwards* jun. scheinen die Knochen nun in der That ziemlich constante relative Mengen organischer und anorganischer Substanz zu enthalten, nämlich auf 29,5—30,9 Th. Osseïn 68,1—69,47 Th. Erdsalze. Diese die äussersten Differenzen in den Analysen des Knochenpulvers von Femur, Tibia, Ulna und Humerus wiedergebenden Zahlen zeigen so geringe Abweichungen, dass dieselben von den besonders in der Isolirung der Lamellensubstanz bedingten Fehlern herrühren können.

Zwei experimentelle Erfahrungen können ausserdem für die Möglichkeit der hier supponirten chemischen Verbindung der organischen Substanz mit den Erdsalzen des Knochens geltend gemacht werden. Löst man nämlich die Salze eines Knochens in verdünnter Salzsäure auf, und verwandelt das rückbleibende Osseïn (den sog. Knochenknorpel) durch Sieden mit Wasser in Leim, so kann man durch Vermischen beider Lösungen eine saure Gesammtlösung des Knochens erhalten. Bei jedem Versuche hieraus den einen oder den andern Bestandtheil einzeln auszufällen, gehen regelmässig fast alle gelösten Körper in den Niederschlag über, so beim Ausfällen der Erdphosphate mit Ammoniak der Leim (*Frerichs*, *Milne Edwards*), beim Ausfällen des Leimes mit Gerbsäure oder Alkohol ein beträchtlicher Antheil der Phosphate. Der Niederschlag mit Ammoniak kann bis 20 Gew.-Th. Leim enthalten, die nur durch Kochen im *Papin*'schen Topfe, nicht durch einfaches Auskochen daraus zu entfernen sind. Diese Versuche haben natürlich keinen directen Bezug zu den Verhältnissen des unveränderten Knochens, da sie nicht anders als mit dem Glutin statt mit dem Osseïn anzustellen sind; sie zeigen aber immerhin, wie ein dem Osseïn nahe stehender Körper grosse Neigung verräth, wenigstens schwer trennbare Mischungen mit den Knochensalzen einzugehen. Vielleicht ist hierauf auch die merkwürdige Beobach-

tung *Cl. Bernard's* zu beziehen, dass ein Zusatz von Pepsin verdünnte Säuren disponirt aus dem Knochen eher das Osseïn als die Erdsalze auszuziehen, sowie die schon erwähnte Erfahrung, dass die Gegenwart der Kalksalze die Umwandlung des Osseïns in Leim ausserordentlich erschwert.

Will man nach den angeführten Thatsachen eine Verbindung des Osseïns mit den Bestandtheilen der Knochenerde nach chemischen Aequivalenten nicht zugeben, so wird man doch immer etwas mehr als eine blosse mechanische Mischung annehmen müssen. Beispiele solcher innigeren Vereinigungen, welche jedoch mit wahren chemischen Verbindungen nicht identisch sind, bietet die Erfahrung in Menge: so die öfter erwähnte mechanische Fällung, die für die Knochen um so wichtiger erscheint, als bekanntlich die Knochenerde sowohl, wie der Leim für sich, in der Tecknik zu diesem Zwecke (Klärung und Reinigung von Flüssigkeiten, wie Zuckerlösung, Wein etc.) vielfache Anwendung finden.

Nach vergleichender Analyse spongiöser und compacter Knochensubstanz von *Bibra* und *Frerichs* soll die erstere relativ reicher an organischen Bestandtheilen sein. Als Extreme wurden in der compacten Substanz 69,5 pCt. Asche, in der spongiösen nur 64,8 pCt. gefunden. Die Differenzen beruhen jedoch vielleicht nur auf der verschiedenen Beimengung accessorischer Gewebe, deren Bedeutung für die Analyse schon erwähnt wurde.

Die Knochenerde.

Unter Knochenerde versteht man kurzweg die gesammten feuerfesten Bestandtheile der Knochen. Die Menge derselben ist so bedeutend, wie in keinem anderen thierischen Gewebe, den Zahnschmelz allein ausgenommen. Da dies zugleich die Nutzbarkeit der Knochen bestimmt, deren Festigkeit nur von dem relativ niedrigen Gehalte an Wasser und organischer Substanz abhängt, so leuchtet die physiologische Wichtigkeit der Knochenerde ohne Weiteres ein. Wenn wir ausserdem erwägen, dass unter normalen Verhältnissen jedes Thier mit der Nahrung zugleich die feuerfesten Bestandtheile geniesst, welche zur Erhaltung seiner Knochen nothwendig sind, wenn wir erwägen, dass einige Secrete fortwährend solche Stoffe wieder ausscheiden, so erscheinen die Knochen noch aus einem zweiten Gesichtspunkte wichtig: man kann sagen, dass sie die Hauptregulatoren des Stoffwechsels der Erdsalze darstellen, dass sie Depots, oder Stationen bei der Wanderung der Erden durch den Thierkörper bilden.

Die Salze gut gereinigten Knochenpulvers bestehen aus Kalk und Magnesiaphosphaten, Kalkcarbonat, Fluorcalcium, etwas Chlornatrium und aus Spuren von Sulphaten und Kieselsäure. Mehr als 80 pCt. der Knochenerde sind Kalkphosphat. Aus dem Knochenpulver wird durch Wasser immer ein

kleiner Antheil der Phosphate ausgezogen (*Wöhler*) und in den Knochenleim geht stets eine gewisse Menge davon über, die beim Verbrennen dieses Glutins, so gut wie aus jedem trocknen Leim, zurückbleibt. Man kann deshalb nicht erwarten, dass die Analysen des best gereinigten Knochenpulvers absolut genaue Aufschlüsse über die unorganischen Stoffe geben.

Bevor man beachtet hatte, dass der Kalk in der Knochenerde theilweise nicht an Phosphorsäure gebunden sei, nahm man, der Meinung *Berzelius'* folgend, allgemein an, die Knochen enthielten auf 3 Aeq. Phosphorsäure nur 8 Aeq. Kalk. Bei diesem Verhältnisse würde ein Theil des Kalkes offenbar nicht als 3 $CaOPO_5$ sondern als sog. neutrales 2 CaO.HO.PO_5 oder selbst als saures (CaO. 2 HO. PO_5) Phosphat in den Knochen enthalten sein können. Dieser Theil würde dann ein leichter lösliches Salz darstellen. Nach den genauen Knochenanalysen von *Heintz* scheint jedoch alles Kalkphosphat dem sog. basischen Salze zu entsprechen, und die mittlere Zusammensetzung der Knochenerde folgende zu sein:

100 Th. Knochenerde enthalten:

9,1	Th.	$CaOCO_2$
87,7	,,	$3CaOPO_5$
1,7	,,	$3MgOPO_5$
3,0	,,	CaFl.

Analysen der Knochen sind in grosser Anzahl ausgeführt worden von *Bibra*, *Frémy*, *Recklinghausen*, *Friedleben*, *Folwarczny* u. A. vorzugsweise mit Berücksichtigung etwaiger Differenzen, nach dem Alter, der verschiedenen Festigkeit und den verschiedenen Schichten, d. h. der spongiösen und der compacten Knochensubstanz. Während von den Einen behauptet wird die jungen Knochen seien reicher an Wasser und organischer Substanz (Osseïn) als alte, und dass hinsichtlich des Verhältnisses der spongiösen Substanz zur compacten ein ähnlicher Unterschied existire, wird von anderer Seite die stets gleiche Zusammensetzung aller Knochen behauptet, unter Hervorhebung der bisher unüberwundenen Schwierigkeit die Knochen vollständig von accessorischen Geweben zu trennen. Mit Recht machte *Recklinghausen* aufmerksam auf die grösseren mechanisch-anatomischen Hindernisse bei der Reinigung junger Knochen und der spongiösen Substanz, und gerade für diese zeigen die Analysen die grössten Abweichungen. Auch in Betreff des ausschliesslichen Vorkommens eines einzigen Kalkphosphats (3 CaO PO_5) sind die Ansichten nach den Analysen der neueren Zeit noch getheilt. *Recklinghausen* fand, selbst mit Berücksichtigung der CO_2 und des Fluorgehaltes, im Verhältnisse zum vorhandenen Kalk, in jungen Knochen wenigstens, zu viel PO_5 um alles Kalkphosphat als 3 CaO PO_5 unterbringen zu können, so dass neben diesem Salze immer noch eine kleine Menge neutralen Salzes (2 CaO. HO. PO_5) angenommen werden musste. *Folwarczny* dagegen

vertritt wieder die *Heintz*'sche Ansicht, nach welcher nur $3CaO.PO_5$ in den Knochen vorkommt. Da das Vorkommen eines leichter löslichen Kalkphosphats, entweder des $2CaO.HO.PO_5$ oder des $CaO.2HO.PO_5$ von grosser Bedeutung für die Resorption dieses mineralischen Knochenbestandtheiles scheinen muss, so hat man bei den einmal unvermeidlichen Fehlern in der Methode der Analyse auf anderem Wege die Prüfung besonders auf das neutrale Salz versucht. *Folwarczny* kochte die Sägespähne verschiedener mit kaltem und heissem Wasser gereinigter Knochen mit Lösungen des gewöhnlichen phosphorsauren Natrons ($2NaO.HO.PO_5$) aus in der Erwartung, das neutrale Kalkphosphat in unlösliches $3CaO.PO_5$ und leicht lösliches saures $CaO.2HO.PO_5$ zu verwandeln. Die Prüfung auf das letztere Salz in der phosphorsauren Natronlösung ergab indess negative Resultate. Gegen diese Versuche ist vor Allem einzuwenden, dass das Auskochen der Knochen mit Wasser allein schon die genannte Zerlegung des neutralen Kalkphosphats bewirkt, das bekanntlich durch die basische Wirkung des Wassers in saures und basisches Salz zersetzt wird. [$2(2CaO.HO.PO_5) = 3CaO PO_5 + CaO.2HO.PO_5$.] In dem heissen Wasserauszuge geraspelter Knochen fehlt, wie ebenfalls bekannt, das Kalkphosphat nicht, allein man kann dieses Factum umgekehrt auch nicht auf die Gegenwart neutralen Kalksalzes deuten, weil die Lösung Leim, kurz organische Bestandtheile, enthält, welche kleine Antheile des in Wasser ganz unlöslichen basischen Phosphats zur Lösung bringen können.

Bei dem eben angedeuteten Zustande unserer durch die Methode beeinflussten Kenntniss von der Zusammensetzung der Knochen, bieten vor der Hand einige Untersuchungen ungereinigter Knochen vielleicht mehr physiologische Anknüpfungspuncte, als gerade die mit grossem Bedacht von der Isolirung der reinen Knochensubstanz ausgehenden. In dieser Richtung sind bis jetzt nur Bestimmungen des Wassergehaltes der Knochen ausgeführt. *Friedleben* fand so, dass die Wassermenge der Knochen von Embryonen sich bis zur Geburt allmählich verändert (von 46—34 pCt.), dann in den ersten Lebenswochen etwas steigt (bis auf etwa 40 pCt.) und sich später bei ausgewachsenen Individuen wieder vermindert (bis 22 pCt.).

Als Beispiel für die Zusammensetzung trockner Knochensubstanz (Femur) mögen folgende Bestimmungen von *Heintz* dienen.

100 Th. enthielten:

Osseïn	28,76
Knochenerde	71,24
$CaO CO_2$	6,36
$3 CaO PO_5$	60,13
$3 MgO PO_5$	1,23
CaFl	3,52.

Das Vorkommen von Fluor in allen Knochen ist leicht zu bestätigen

durch die Entwicklung von glasätzendem Fluorwasserstoff aus Knochenerde beim Verreiben und Erwärmen mit concentrirter Schwefelsäure. Fossile Knochen enthalten oft bis 16 pCt. Fluorcalcium, ein Factum, das weniger auf die ursprüngliche Zusammensetzung der Knochen vorweltlicher Thiere, als auf nachträgliche Infiltration von Fluorverbindungen aus dem Boden zu deuten ist. In allen Knochen bilden das Kalkcarbonat und das Magnesiaphosphat im Vergleich zum Kalkphosphat untergeordnete Bestandtheile. Spongiöse Knochensubstanz soll nach von *Bibra* weit mehr Kalkcarbonat enthalten als die compacte (19,37 : 8,35), was jedoch von anderen Analytikern bestritten wird. Dagegen sind die Knochen der Pflanzenfresser und der Cetaceen stets reicher daran, als die der Fleischfresser. Das Femur (trocken) des Ochsen enthält z. B. bei nur 54 pCt. Kalkphosphat 12,18 pCt. Kalkcarbonat. In Bezug hierauf verdient der Umstand Beachtung, dass die Pflanzenfresser in ihrer Nahrung auch relativ weniger Phosphate erhalten als die Fleischfresser, und mit dem Harne wenig Kalkphosphat aber meist bedeutende Mengen Kalkcarbonat ausscheiden. Viele Knochenneubildungen, wie die Osteophyten z. B., zeichnen sich durch grösseren Reichthum an kohlensaurem Kalk aus. Die Knochen der Vögel, besonders der körnerfressenden, sind ärmer an organischer Substanz, als die der Säuger, und enthalten mehr Kieselsäure. Die Fischknochen scheinen die geringste Menge feuerfester Bestandtheile zu enthalten.

Der Stoffwechsel der Knochen. Fast alle Knochen bilden sich an Stelle vorher vorhandener Knorpel. Nur die Clavicula scheint im Fötus nicht als Knorpel vorgebildet zu sein (*Bruch*). Da man besonders das Längenwachsthum der Knochen an den knorpeligen Epiphysen beobachtet hatte, so lag der Gedanke nahe, den Knochen aus dem Knorpel hervorgehen zu lassen, um so mehr, als die Verkalkung des Knorpels stets der Knochenbildung vorausgeht. Durch die Untersuchungen von *Bruch* und besonders von *H. Müller* ist jedoch erwiesen worden, dass der Knochen, wo er an Stelle des Knorpels auftritt, nur erscheint, nachdem vorher der Knorpel zu Grunde gegangen ist; und wenn auch die Knochenkörperchen die endlichen Abkömmlinge der Knorpelzellen darstellen, so gehen sie doch nicht direct daraus hervor, sondern erst aus denen eines osteogenen Zwischengewebes. So erscheint der Knorpel dem Knochen gegenüber jetzt von ganz anderer Bedeutung, als früher, indem seine ersten Umwandlungsproducte vielmehr zur Bildung der Markhöhle und ihres Inhaltes als zur Entstehung der Knochenlamellen beitragen. Durch diese Aufschlüsse sind alle Speculationen über die Bildung des Osseïns (Collagens) aus dem Chondrigen überflüssig geworden, da solche Vorgänge im Organismus überhaupt nicht stattfinden. Durch *Schwann* wurde überdies schon nachgewiesen, dass der fötale Knochen überhaupt keinen Leim giebt, weder Glutin, noch jemals Chondrin. In dem Gewebe zwischen dem Periost und dem Knochen hat man ferner ein Gebilde

kennen gelernt, welches das Dickenwachsthum des Knochens bedingt, ja es ist *Ollier* sogar gelungen die inneren an sehr grossen Zellen reichen Schichten des Periosts durch Abschaben zu isoliren und an beliebigen Stellen des Bindegewebes unter der Haut oder zwischen den Muskeln zu transplantiren und damit künstliche Knochen zu erzeugen. Die histologischen Elemente dieses osteogenen Gewebes können selbst bis 30 Minuten bei 35° C. ausserhalb des Körpers conservirt werden, ohne die Fähigkeit zu verlieren nach der Einlagerung in irgend welches Bindegewebe wieder Knochen zu erzeugen.

Die Knochenbildung ist augenscheinlich gebunden an die Umwandlung des Protoplasma's specifischer Zellen. Indem diese sich von aussen her mit Knochenerdsalzen versehen, entsteht die lamellöse Knochensubstanz, während der Rest der Zelle als Knochenkörperchen fortexistirt. Die Knochenkörperchen bewahren ihre Eigenschaften als Zellen offenbar durch das ganze Leben bei, denn es gelingt, sie aus jedem Knochen durch Ausziehen der Salze und Umwandlung des Osseïns in Leim, zu isoliren. Auch hat man Kerne in ihnen mikroskopisch nachweisen können.

Dass der Knochen sich im lebenden Organismus nicht wie ein lebloser, unwandelbarer Körper verhalte, lehren zahlreiche Versuche. Nach Fütterung der Thiere mit Krapp dringt der Farbstoff in alle Schichten der Knochen, wohl unter Vermittlung der anastomosirenden Knochenkörperchen ein, und färbt die Lamellen, in denen er fixirt wird, überall roth. Wenn auch die Zusammensetzung der Knochen bei verschiedener Ernährung ziemlich constant bleibt, so sehen wir doch nach längerer Entziehung derjenigen Nahrungsbestandtheile, welche zur Bildung des Knochens unerlässlich sind, dass die Abfuhr von Erdsalzen durch die Excrete schliesslich auf Kosten der Knochen geschieht. Erst jüngst ist wieder von *Milne Edwards* jun. gezeigt worden, dass dauernde Entziehung der Kalksalze und der Phosphorsäure den Gehalt der Knochen an Kalkphosphat erheblich vermindert, ja, dass bei solchen abnormen Ernährungsweisen das Skelet fast die Erscheinungen der Rachitis darbietet, selbst wenn die Kalksalze als Knochen nebenher noch zugeführt werden. Hunde, welche neben wenig Fleisch viel Zucker erhielten und nach Belieben Knochen verzehren konnten, verloren bei dieser Ernährung in drei Monaten so viel an Knochenerde, dass ihre Knochen weich und biegsam wurden. *Boussingault* hat ferner nachgewiesen, dass das Gewicht der Knochen bei der Mästung ansehnlich abnimmt, während sich ihre Markhöhlen erweitern und der Gehalt an Knochenmarkfett zunimmt.

Die Salze der Knochen wandern demnach im lebenden Thiere ebenso, wie alle übrigen chemischen Baustoffe. Was auf der einen Seite vom Organismus an Kalksalzen und Phosphaten aufgenommen und in den Knochen abgelagert wird, muss auf der andern Seite davon wieder ausgestossen wer-

den, um in die Excrete übergehen zu können. Ein solcher den Stoffwechsel der Knochen ermöglichender Vorgang kann nur gedacht werden, wenn die Knochenerde, speciell das Kalkphosphat irgend ein Lösungsmittel findet, und dies ist der Grund, weshalb so oft nach dem neutralen Kalkphosphate der Knochen gesucht wurde. Das basische Kalkphosphat bildet indess zweifellos einen so überwiegenden Bestandtheil der Knochen, dass man das neutrale Salz, selbst wenn es im Knochen gefunden wird, immer nur als Durchgangsstufe des ersteren betrachten kann. Indess ist das basische Kalkphosphat doch nur für reines Wasser unlöslich; je nach seiner Dichte ist es für kohlensäurehaltiges Wasser, Salmiak, selbst Kochsalz und für viele organische Substanzen keineswegs unlöslich. Der natürlich vorkommende krystallinische Apatit (Ca Cl, Ca Fl und 3 (3 CaO PO_5)) ist allerdings auch für diese Mittel so gut wie unlöslich, Knochenerde dagegen und das frisch gefällte Salz, werden in sehr merkbaren Mengen davon aufgelöst.

Die genannte Löslichkeit des Kalkphosphats der Knochenerde ist augenscheinlich für den Organismus von grosser Wichtigkeit, weil wir wissen, dass die den Knochen anfüllenden Flüssigkeiten, wie das Blut und wohl auch der Inhalt der Knochenkörperchen alle genannten Lösungsmittel enthalten. Die geringe Flüssigkeitsmenge, welche der Knochen ausser dem Blute enthält, zeigt übrigens in den jüngsten Knochenschichten (unter dem Periost) alkalische Reaction, während sie der Markhöhle näher, in den älteren Schichten neutral ist (*Recklinghausen*). Für die Ablagerung des unlöslichen Kalkphosphats in den Knochen ist vielleicht die Beobachtung von *Milne Edwards* von Werth, dass sich aus den Lösungen dieses Salzes in kohlensäurehaltigem Wasser, die nur zu Stande kommt, weil sich aus 3 CaO. PO_5 saures Salz CaO. 2 HO. PO_5 und 2 (CaO CO_2) bilden, beim Entweichen der CO_2 wieder unverändertes unlösliches Kalkphosphat ausscheidet, indem der saure phosphorsaure Kalk den kohlensauren zersetzt. Werden nämlich Lösungen von doppelt kohlensaurem Kalk mit saurem Kalkphosphat zusammengebracht, so entwickelt sich CO_2 und aller Kalk scheidet sich als unlösliches Phosphat aus.

Die Bestandtheile der Knochenerde können durch die Substitution einiger chemischer Körper in der Nahrung ebenfalls durch heterogene Stoffe substituirt werden. Hierbei scheint die Isomorphie von Einfluss zu sein (*Roussin*). *Gusserow* fand, dass nach chronischer Bleivergiftung das Blei vorzugsweise in den Knochen abgelagert werde, während *Roussin* nach längerer Fütterung kleiner Arsenmengen, den mit dem Kalkphosphat isomorphen arsensauren Kalk unter den Knochenbestandtheilen beobachtete.

Die zahlreichen Knochenerkrankungen sind bis jetzt, trotz ihres grossen physiologisch chemischen Interesses und der leichten Ausführbarkeit mancher in jeder Hinsicht interessanter chemischer Bestimmungen nur wenig zu Untersuchungen benutzt. Bei Rachitis, Craniotabes und Osteomalacie

wurde vorzugsweise relative Verminderung der Knochenerde gefunden, so dass die organische Substanz statt etwa 30—35 pCt. der trocknen Knochen, wie normal, bis 60 und 80 pCt. betrug. Schon *Marchand* und *Lehmann* konnten in einigen Fällen von Rachitis kein Glutin aus den Knochen gewinnen. *C. Schmidt* erhielt aus osteomalacischen Knochen ebenfalls öfter keinen Leim. Man sieht hieraus, dass bei den genannten Krankheiten auch die organische Substanz der Knochen Veränderungen erleidet. Nach *Schmidt* enthält der in der Regel saure Saft osteomalacischer Röhrenknochen oft Milchsäure.

Das Verhältniss des Kalkphosphats zum Carbonat scheint nach den vorhandenen Analysen pathologischer Knochen nicht verändert. Nur im Callus und in den Osteophyten findet sich etwas mehr kohlensaurer Kalk.

Die Zähne sind vom Schmelz abgesehen, der den Epithelialgebilden angehört, als wahre Knochen zu betrachten, denen sie auch in der chemischen Zusammensetzung durchaus gleichen. Wenn das Zahnbein in der Regel etwas ärmer an organischer Substanz gefunden wurde, als der Cäment und die übrigen Knochen, so beruht dies vermuthlich auf der geringeren Beimengung accessorischer Gewebe, da die *Havers*'schen Canäle, welche jene Bestandtheile hauptsächlich enthalten, dem Zahnbeine fehlen. Auch der geringere Wassergehalt (etwa 10 pCt.) dürfte hierauf, nicht auf die eigentliche Knochensubstanz zu beziehen sein.

Der Zahnschmelz besteht aus kleinen, fast ganz in Mineralstoffe übergegangenen Prismen, welche ehemaligen Epithelien entsprechen. Die Substanz enthält nur Spuren von Wasser und kaum 4 pCt. organische, keinen Leim gebende Bestandtheile. Die Asche enthält weit weniger kohlensauren Kalk als die der Knochen (4—9 pCt.), und bei 81—90 pCt. Kalkphosphat bis 4 pCt. Fluorcalcium (*Berzelius*), sowie 1—2 pCt. Magnesiaphosphat.

Anhang.

Der Eiter.

Der Eiter ist vorzugsweise ein Product des Bindegewebes, scheint indess auch aus dem Epithel der Schleimhäute entstehen zu können.

Es muss dahin gestellt bleiben, ob der Eiter ausschliessliches Product der Zellen sein kann, oder ob sein flüssiger Antheil nicht gleichzeitig immer als ein Transsudat aufzufassen ist; mit Sicherheit kann man nur annehmen, dass die morphotischen Elemente des Eiters den Zellen entstammen, weil keine Gründe vorhanden sind, ihr Auftreten spontaner Entstehung ohne genetische Beziehung zu den normal vorhandenen Zellen zuzuschreiben.

Die mikroskopischen Untersuchungen machen es vielmehr im hohen Grade wahrscheinlich, dass die Eiterkörperchen directe Abkömmlinge wuchernder normaler Zellen sind.

Der Eiter stellt eine undurchsichtige weisse bis gelbliche Flüssigkeit dar, von sehr verschiedener, von der Menge seiner morphotischen Bestandtheile abhängiger Consistenz. Nicht zu dickflüssiger Eiter setzt nach längerem Stehen eine untere undurchsichtige Schicht und eine obere gelbliche durchsichtige Schicht von Eiterserum ab. Gerinnungen, wie im Blute, sind bisher am Eiter nicht beobachtet. Die Eiterkörperchen bilden fast immer den grössten Antheil, ja mancher Eiter ist so zäh, dass es unmöglich ist, auch nur einen Tropfen klarer Flüssigkeit davon zu trennen. Bei den Kaninchen z. B. bilden sich oft nach operativen Eingriffen Eiterungen unter der Haut, welche als feste, käsige, bröcklige Masse nicht selten das ganze Thier wie ein Panzer umgeben.

In grösseren Eiteransammlungen, wie in Abscessen, sind die Eiterkörperchen gewöhnlich sphärisch, und von zarten Gerinnungsmembranen umgeben. Die Zellen des frischgebildeten Eiters gleichen dagegen ganz den farblosen Blutkörperchen (*Virchow*) und zeigen die lebhaftesten Contractionserscheinungen (*Recklinghausen*). Grosse Mengen feiner, glänzender Körnchen, viel reichlicher, als man sie je in farblosen Blutzellen sieht, sind in den Eiterzellen nicht ungewöhnlich, ebenso eine etwas grössere Zahl von Kernen. Gekerbte Kerne scheinen dagegen immer Producte der Eiterzersetzung zu sein, und entstehen aus vorher sphärischen auf Zusatz von Wasser oder verdünnten Säuren. Die feinen Körnchen der Eiterzellen werden für Fett gehalten.

Frischer Eiter kann eigentlich nur in mikroskopischen Mengen untersucht werden, weil keine Eiterung profus genug verläuft, um in kurzer Zeit grössere Mengen unveränderten Secretes liefern zu können. Hat erst einmal eine Ansammlung des Eiters stattgefunden, so kann man sicher darauf rechnen, dass Veränderungen der Concentration und secundäre Zersetzungen einzutreten Gelegenheit hatten. Hierfür spricht die veränderte, meist sphärische Form der Eiterzellen, das Auftreten der Membran, der Verlust der Contractilität und die Einkerbung der Kerne, sämmtlich Erscheinungen, die man durch Stehenlassen kleiner Tropfen frisch secernirten Eiters in der Wärme, oder durch Zusatz sehr verdünnter Essigsäure erzeugen kann. Ausserdem reagirt der angesammelte Eiter sehr häufig sauer, oder so stark alkalisch unter deutlicher Ammoniakentwicklung, dass Fäulniss anzunehmen ist.

Die Eiterkörperchen können vom Serum auch durch Zusatz von Salzen nicht leicht filtrirt oder getrennt werden. Nur zuweilen gelingt es durch Papierfilter, etwas Eiterserum zu entfernen und auf dem Filter einen zäheren Rückstand zu enthalten. Nach Beobachtungen von *Hoppe* giebt der Letztere

mit Wasser ausgewaschen und dann mit 10procentiger Kochsalzlösung behandelt, eine dickschleimige Masse, welche trübe filtrirt, und durch Wasser gefällt wird. Der Niederschlag besitzt die Eigenschaften des **Myosins**.

Das Eiterserum verhält sich dem Blutserum sehr ähnlich. Es wirkt fibrinoplastisch, enthält also **Paraglobulin**, wird nach der Behandlung mit CO_2 noch durch verdünnte Essigsäure gefällt (**Kalialbuminat**), und coagulirt endlich wie Blutserum bei etwa 75° C (**Serumalbumin**). Nach *Hoppe* enthält es auch **Myosin**, das sich schon durch Wasserzusatz daraus abscheidet.

Im Gesammteiter sind ausser den genannten Stoffen gefunden worden: Protagon, Cholesterin, **Seifen**, **freie feste Fettsäuren**, **flüchtige Fettsäuren**, **Glutin**, **Chondrin**, **Leucin**, **Tyrosin**, **Xanthin**, **Chlorrhodinsäure**, **Pyocyanin**, **Bilirubin**, **Harnstoff** und **Zucker**.

Da der Eiter so überwiegend aus Zellen besteht, so ist das Vorkommen dieser Stoffe im Gesammteiter immer von hohem Interesse, falls sich nur Beziehungen zu den chemischen Vorgängen in den Zellen errathen liessen. Das Myosin z. B., das bisher und zuerst als Bestandtheil der contractilen Muskelsubstanz erkannt wurde, erscheint im Eiter als wesentlicher Bestandtheil contractiler Zellsubstanz, des Protoplasma, und wenn es selbst im Eiterserum enthalten ist, so deutet dies auf seinen Uebergang dahin aus den Zellen, vielleicht unter gänzlichem Zerfall dieser.

Man hat früher der Frage, ob der Eiter Caseïn enthalte, grossen Werth beigelegt, und in der Regel einen Beweis dafür in dem Verhalten des Filtrates gekochten Eiters gesehen. Die Frage ist durch das oben erwähnte Verhalten des Eiterserums bereits beantwortet, da das Kalialbuminat desselben nichts Anderes ist, als das Caseïn. Das Kalialbuminat **gekochten** Eiters ist indessen nicht als präformirt anzusehen, denn es entsteht als nothwendiger Begleiter des in der Hitze coagulirten Albumins, falls der angewendete Eiter alkalisch oder nur neutral reagirte.

Neben den Eiweisskörpern könnte man im Eiter die nächsten Abkömmlinge derselben, wie Mucin, Chondrin und Glutin erwarten, wenn man sich vorstellt, dass die Zellen ursprünglich aus denen des Bindegewebes stammend, fortfahren, in ähnlicher Weise Substanzen aus ihrem Protoplasma zu bilden, wie ihre Voreltern. Mucin ist indess bis heute noch nicht im Eiter gefunden worden, trotz wiederholt darauf gerichteter Versuche (*H. Fischer*). *Bödecker* fand aber die beiden anderen Stoffe einige Male in Congestionsabscessen, das Chondrin mit etwas Glutin gemischt, und das letztere einmal allein. Beide Stoffe konnten nur erhalten werden durch Auskochen des filtrirten Eiters nach der Coagulation der Eiweissstoffe. Indess bleibt es zweifelhaft, ob sie präformirt im Eiterserum existirten, oder als Chondrigen und Collagen in den Zellen, die unvermeidlich immer zum Theile mit durch das Papier filtriren. Wo das Chondrin auftrat, mag an

eine Verwandtschaft der Eiterzellen mit denen des Knorpels, wo das Glutin erhalten wurde, an directe Abstammung von den Zellen des collagenen Bindegewebes unter Beibehaltung einer wesentlichen Function dieser gedacht werden.

In demselben Sinne würde das Auftreten von Glutin im leukämischen Blute (*Scherer*), welches ungeheure Mengen farbloser Zellen enthält, zu deuten sein.

Das Protagon erhielt *Fischer* durch Zerreiben des Eiters mit Sand bis zum Verschwinden der Eiterkörperchen und Extraction mit Aether. Sowohl der Aether, wie die unterhalb desselben sich absetzende Schicht enthalten Protagon, das durch Lösen in warmem Alkohol und Abkühlen umkrystallisirt und rein erhalten wird. Das früher oft erwähnte Vorkommen sog. phosphorhaltiger Fette findet in der Entdeckung des Protagon seine Erklärung, ebenso die Beobachtung von Myelinformen (*Virchow*) und das häufige Auftreten stark saurer, phosphorsäurehaltiger Asche beim Verbrennen des Eiters.

Die festen Fettsäuren, Palmitin- und Stearinsäure, scheiden sich zuweilen aus zersetztem, saurem Eiter krystallinisch und sehr reichlich aus. Im frischen, schwach alkalischen Eiter sind sie vermuthlich nur als Seifen enthalten. Eiterserum bedeckt sich häufig nach Essigsäurezusatz mit Oeltröpfchen (Oelsäure).

Das Cholesterin scheidet sich meist beim blossen Stehen des Eiters in schönen rhombischen Tafeln aus. Flüchtige Fettsäuren scheinen nur im stark zersetzten Eiter vorzukommen und die Ursache der häufig sauren Reaction zu sein, die der Eiter entweder beim Stagniren im Körper oder ausserhalb bei der sog. Eitergährung annimmt. Aus sog. pus bonum et laudabile von schwach alkalischer Reaction konnte *H. Fischer* durch Destillation mit Weinsteinsäure bei nicht zu hoher Temperatur keine flüchtigen Fettsäuren abdestilliren, während er nach demselben Verfahren aus sauer gewordenem oder stark alkalischem Eiter, jauchiger Zellhautabscesse und Carbunkel, wie Andere, Ameisensäure, Baldriansäure und Buttersäure erhielt.

Chlorrhodinsäure wurde eine von *Bödecker* aus dem Eiter bei Phosphornekrose, Congestionsabscessen und auch aus dem Krebssafte gewonnene Substanz, genannt. Zur Darstellung wird getrockneter Eiter, zuerst mit kochendem Alkohol und Aether extrahirt, der unlösliche Rückstand mit Wasser ausgekocht und diese Lösung mit Bleiessig gefällt. Nach dem Zerlegen des Bleiniederschlages mit SH, nimmt siedender absoluter Alkohol die Chlorrhodinsäure auf, welche beim Verdunsten in feinen zu Kugeln aggregirten Nadeln zurückbleibt. Im reinen Zustande konnte sie bis jetzt noch nicht erhalten werden. Ihre wässrige Lösung oder die in Alkalien wird nur durch Sublimat, Zinnchlorur, Quecksilbernitrat und Gerbsäure gefällt. Selbst in grosser Verdünnung färbt sich die Lösung mit Chlorwasser rosen-

roth, im concentrirteren Zustande dunkelroth, ein Verhalten, das an zersetzten Pankreassaft, das Extract von Lymphdrüsen, sowie an manche andere in Zersetzung übergegangene Extracte aus thierischen Geweben erinnert. Der Eiter wird ebenfalls häufig durch Chlorwasser geröthet.

Im Eiter sind ferner viele Glieder der Reihe stickstoffhaltiger Zersetzungsproducte aus der Metamorphose der Eiweisskörper aufgefunden worden, nämlich Leucin (*Bödecker*), Tyrosin, Xanthin (Hypoxanthin?), (*Naunyn*), bisweilen auch Harnstoff und Harnsäure. Da vom Leucin vielleicht nur Spuren in den Transsudaten auftreten, so dürfte es dem inneren Stoffwechsel im Eiter seine Entstehung verdanken. Bilirubin und Gallensäuren sind nur im Eiter Ikterischer aufgefunden, Zucker nur bei Diabetikern. Die dunklere, orange bis braune Farbe, welche der Eiter nicht selten zeigt, oder beim Stehen an der Luft annimmt, rührt gewöhnlich nicht von Bilirubin, sondern von noch unbekannten Farbstoffen her.

Die häufig beobachtete blaue Farbe des Eiters entsteht nach *Lücke's* Versuchen durch die Gegenwart einer eigenen Vibrioart, welche auf eiternden Flächen und Verbandstücken vegetirt. Hieraus erklärt sich die Möglichkeit der künstlichen Erzeugung blauer Eiterungen, die in der That auf den meisten eiternden Wunden erzeugt werden, wenn man Spuren blauen Eiters hinzufügt, oder sie mit bereits blauen Verbandstücken belegt. Der blaue Farbstoff löst sich, wie zuerst *Fordos* gezeigt hat, in Chloroform, nach dessen Verdunstung er in schönen blauen Krystallen zurücktritt. Um das Pyocyanin zu gewinnen, werden die mit blauem Eiter imprägnirten Compressen 24 Stunden mit verdünntem Alkohol extrahirt, die meist grüne Flüssigkeit rasch abdestillirt, der Rückstand mit Chloroform geschüttelt, die blaue Lösung mit Wasser und etwas Schwefelsäure behandelt, bis sie roth erscheint. Dabei geht der rothe Farbstoff aus dem Chloroform in das Wasser über. Dieses mit Barytwasser erwärmt, bis die blaue Farbe wieder erscheint, giebt dann an Chloroform das Pyocyanin ab, das nun durch Verdunsten rein und in schönen Nadeln oder von rechtwinkligen Kanten begrenzten Blättchen krystallisirt erhalten wird.

Das Pyocyanin ist in Alkohol, Wasser und Chloroform löslich, aber nicht in Aether. Durch Säuren und Alkalien werden die Lösungen roth oder blau, wie Lackmus. Chlor, rauchende Salpetersäure und ozonisirtes Terpenthinöl zerstören es. In verdünnten Säuren gelöst, ist es ziemlich beständig, während es im reinen Zustande in Chloroform bald grün und schliesslich gelb wird. Nach *Fordos* verwandelt es sich hierbei in Pyoxanthose, einen nadelförmig krystallisirenden Körper von derselben Löslichkeit wie das Pyocyanin. Die Pyoxanthose wird durch Säuren roth, durch Alkalien violett.

Die festen Bestandtheile des Eiters betragen 10—16 pCt. und liefern etwa 5—6 pCt. Asche. Die Asche des Eiterserums enthält nach *Nasse* etwa

72 pCt. NaCl, also mehr als das Blutserum. Auch die Menge des Kali scheint im Eiterserum grösser, als in dem des Blutes zu sein. Die Asche des Gesammteiters ist ähnlich zusammengesetzt, wie die des Blutes, wenn man vom Eisen absieht, das nur in kleiner Menge vorkommt.

Das Linsengewebe.

Die Krystalllinse des Auges ist zusammengesetzt aus den Linsenfasern, Derivaten von embryonalen Zellen des Hornblattes. Jede Faser enthält einen oder mehrere Kerne, besitzt eine äussere, härtere, dünnere Schicht, und einen homogenen, glasdurchsichtigen Inhalt von eigenthümlicher Consistenz und schwach alkalischer Reaction. Die Gesammtmasse der Linse (ausser der Kapsel) enthält etwa 60 pCt. Wasser, 35 pCt. lösliche und 2,5 pCt. unlösliche Eiweissstoffe, 2 pCt. Fett mit Spuren von Cholesterin und höchstens 0,5 pCt. Asche. Die äusseren Schichten der Linse besitzen bekanntlich geringeres Lichtbrechungsvermögen, als die inneren. Allem Anscheine nach beruht dieses für die Achromasie des Auges so wichtige Verhältniss auf Unterschieden der Concentration des Inhaltes der Linsenröhren, denn auch das specifische Gewicht der Linsenschichten ist nicht gleich, nach *Chenevix* im Kerne grösser (= 1,194) als in den peripherischen Theilen (= 1,076). Durch sorgfältiges Zerreiben mit Sand, Extraction mit Wasser und Filtriren erhält man aus den Krystalllinsen eine schwach opalescirende Flüssigkeit, welche mindestens drei Eiweisskörper enthält. Die grösste Menge hiervon bildet das Globulin, welches durch Einleiten von CO_2 ausfällt. Im Filtrate vom Globulin erhält man durch verdünnte Essigsäure noch eine schwache Fällung, herrührend von Kalialbuminat, und in dem endlichen sauren Filtrate eine Fällung durch Erwärmen, die aus gewöhnlichem Serumalbumin besteht.

Das Globulin (Krystallin) löst sich in sauerstoffhaltigem Wasser zu einer schwach opalisirenden, neutralen Lösung auf, die durch CO_2 gefällt wird, und alle oben vom Para- und Metaglobulin (Fibrinogen) angegebenen Reactionen giebt. Es unterscheidet sich von diesen Körpern aber sehr wesentlich darin, dass es weder mit dem einen noch mit dem anderen Körper Fibrin erzeugt; es ist also gleichsam ein unwirksames oder nicht specifisches Globulin. Nach *Lehmann* gerinnt die neutrale sauerstoffhaltige Globulinlösung erst bei 93° C in Flocken, bei 73° tritt nur Trübung ein. Dabei wird die Flüssigkeit sauer. Diese Eigenschaften unterscheiden den Körper von allen übrigen Eiweissstoffen. Durch Essigsäure und Alkalien

wird Globulin nicht gefällt, aber in Syntonin oder Acidalbumin, resp. in Kalialbuminat verwandelt, so dass beim Zurückneutralisiren gewöhnliches Eiweiss ausfällt, welches nicht mehr in O-haltigem Wasser löslich ist. In der procentischen Zusammensetzung weicht das Globulin von den andern Eiweissstoffen nicht ab.

Nach dem Tode trübt sich die Krystalllinse des Auges bald, weshalb man öfter auf eine Gerinnung im Inhalte der Linsenfasern geschlossen hat. Da jedoch die einzelnen Linsenfasern keinen postmortalen Veränderungen ihrer Durchsichtigkeit, und zerquetschte Linsen keine Consistenzveränderungen erkennen lassen, so wird die Hypothese unnöthig. Die Linsentrübung scheint vielmehr abzuhängen von ungleichmässigen Veränderungen in der Concentration des Inhaltes, die durch neue, nach dem Tode sich ergebende Diffusionsverhältnisse zu Stande kommen können. Hierbei scheinen Vacuolen in den Linsenfasern sowohl, wie in der spärlichen sie verkittenden Zwischensubstanz aufzutreten. Künstlich kann man nach *F. Kunde's* Entdeckung, Linsentrübung (Katarakt) am lebenden Thiere erzeugen, durch Wasserentziehung, indem man z. B. Frösche in Salz- und Zuckerlösungen setzt, oder ihnen die concentrirten Lösungen, oder auch die Substanzen fest unter die Haut bringt. Diese Katarakte rühren immer von Vacuolenbildungen her, und verschwinden wieder durch Wasserzufuhr, anfänglich selbst durch Einlegen der ausgeschnittenen Linse in Wasser.

Die pathologischen Katarakte werden durch sehr verschiedene Veränderungen bedingt, viele durch Verkreidung des Gewebes, andere durch Ablagerungen von Fett und Cholesterin. Die kataraktösen Linsen der Diabetiker, bei denen man wohl am ersten analoge Gründe, wie bei dem künstlichen *Kunde*'schen Katarakte, vermuthen könnte, sind noch sehr wenig untersucht. Zucker lässt sich darin nicht nachweisen. In den Linsen alter Individuen, welche bekanntlich eine bernsteingelbe Farbe besitzen, ist mehr Fett und Cholesterin enthalten, als in normalen.

Chemie der Drüsen.

Die Organe des Thierkörpers, welche unter den Namen der Drüsen zusammengefasst werden, bieten in Bezug auf ihren Bau, die chemische Zusammensetzung und ihre Function die grössten Verschiedenheiten. Ein Theil derselben wurde bereits in der Verdauungslehre erörtert, woselbst bereits auf die doppelten Abzugswege hingewiesen wurde, mittelst derer Producte ihrer Thätigkeit entfernt werden können. Von der Ueberlegung ausgehend, dass die grosse Mehrzahl der Drüsen wie die Se- und Excretionsorgane, wohl besondere Ausführungscanäle besitze, gleichwohl aber in ihren Venen- und Lymphgefässen einen zweiten Ausweg für die Secretionsproducte enthalte, hat man auch solche Organe, welche der ersteren Einrichtung entbehren, mit zu den Drüsen gerechnet. Dieselben werden als sog. Blutgefässdrüsen bezeichnet, deren einziges charakteristisches Merkmal eben darin besteht, dass nur die Blut- und Lymphgefässe selbst die Ausmündungen darstellen. Zu den Blutgefässdrüsen zählen deshalb: die Milz, die Thymus, die Thyreoïdea, die Nebennieren, die Zirbeldrüse.

Die Milz.

Die morphotischen Bestandtheile der Milz sind im wesentlichen die der Blutgefässe des Bindegewebes und die der Milzpulpa. Es ist zweifelhaft ob die glatten Muskelfasern der Milz, denen dieses Organ bei den meisten Thieren seine Contractilität verdankt, ausschliesslich den Blutgefässen angehören, oder auch Bestandtheile der sog. Milzbalken bilden. Die Milzpulpe besteht aus den Milzbläschen und einer die Maschen des Gewebes erfüllenden Masse von rothen, zum Theil in der Gestalt von gewöhnlichen Blutkörperchen abweichenden Gebilden und farblosen contractilen Zellen. In Betreff der Anordnung dieser verschiedenen Elemente scheint man sich jetzt dahin zu einigen, dass die Milz aus einer bindegewebigen Kapsel besteht, von welcher

aus ein Balkenwerk von Bindegewebe mit zahlreichen elastischen Fasern in das Innere dringt. Dieses nimmt einen complicirten Gefässapparat begleitet von zahlreichen Nerven auf, dessen arterieller Theil mit den Milzbläschen besetzt ist, und der nur theilweise direct durch Capillaren zu den Venen übergeht, während ein anderer Theil nur durch Räume, die von der Milzpulpe erfüllt sind, und welche nicht die Charaktere der Blutgefässe besitzen mit den Anfängen der Venen communicirt. Ob Lymphgefässe in das Innere der Milz dringen, ist durch die bisherigen Untersuchungen nicht entschieden. Die Uebereinstimmung des Baues der Milzbläschen mit dem kleiner Lymphdrüsen oder Follikel wird von Vielen als eine Hindeutung auf Lymphgefässe im Innern der Milz aufgefasst.

Die chemische Untersuchung hat bis jetzt nur den sog. Milzsaft in Angriff nehmen können, d. i. den ganzen Inhalt der Milz, welcher sich ausdrücken lässt. Auf diese Weise lässt sich wohl die Kapsel und das Milzgebälk isoliren, dessen genaueres chemisches Studium jedoch kaum von Interesse ist, da es nur aus den verschiedenen in das Bindegewebe eingehenden morphotischen Elementen besteht, allein der ausgepresste Antheil, der die Milzpulpe enthält, stellt ein Object dar, wie man es unreiner kaum denken kann. Vor Allem ist die Sonderung rückständigen Blutes von den Pulpaelementen bisher unmöglich gewesen, und nach der grossen Zahl rother Blutkörperchen, welche man unter diesen findet, scheint die bisher untersuchte Masse mehr ein mit Milzbestandtheilen verunreinigter Cruor, denn das umgekehrte gewesen zu sein. Alle Theile frischer Milzen reagiren alkalisch. Nach dem Tode jedoch wird die eigentliche Pulpe sehr deutlich sauer, so dass auch der zerkleinerte und colirte Milzbrei diese Reaction annimmt. Da diese Erscheinung am Blute nie beobachtet wird, so muss man schliessen, dass sie in postmortalen Veränderungen der Pulpaelemente begründet sei.

Der filtrirte, kalt bereitete Wasserauszug der Milz scheidet trotz der sauren Reaction beim Sieden nicht alle Eiweissstoffe ab. Das entstehende Coagulat ist von rostbrauner Farbe, da es zersetztes Hämoglobin enthält. Im Filtrate findet sich noch ein durch Essigsäure fällbarer, ungefärbter Eiweisskörper, der nach *Scherer's* Angaben in überschüssiger Essigsäure kaum löslich ist, und beim Veraschen viel Phosphorsäure und Eisenoxyd hinterlässt. Beim Trocknen verklebt dieser eisenhaltige Albuminstoff (?) zu einer leimartigen Masse, welche an Aether etwas Cholesterin und nicht näher untersuchte Fette abgiebt.

Das von allen Eiweissstoffen befreite Milzextract enthält: Milchsäure, Bernsteinsäure, Inosit, Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Leucin.

Milchsäure und Bernsteinsäure wurden zuerst im Milzsafte von *Gorup-Besanez* gefunden, Inosit von *Cloëtta*. Die Menge des letzteren ist so bedeutend, dass eine einzige Milz zur Darstellung von Drusen makrokrystallini-

schen Inosits genügt. Seit *Hoppe-Seyler* gezeigt hat, dass das Hämoglobin beim Zersetzen in der Siedehitze die drei von *Scherer* aus dem Milzsafte gewonnenen flüchtigen Fettsäuren liefert, wird die Präexistenz derselben in dem hämoglobinreichen Milzextracte unwahrscheinlich. Die stickstoffhaltigen Stoffe, Harnsäure, Xanthin und Hypoxanthin sind sämmtlich von *Scherer* in der Milz entdeckt. Man findet sie in allen gesunden Milzen, auch bei Pflanzenfressern, welche mit dem Harn keine Harnsäure ausscheiden.

Leucin ist ein nie fehlender Bestandtheil der Milz, allein es findet sich stets nur, besonders im Vergleiche zum Pankreas und den Speicheldrüsen, in sehr geringer Menge. Tyrosin wird in normalen frischen Milzen welche durch sofortiges Einlegen des zerkleinerten Organs in Alkohol vor postmortalen Veränderungen geschützt wurden, nicht gefunden. (*Radziejewski.*)

In 100 Th. menschlicher Milz fand *Oidtmann* etwa 775 Th. Wasser, 215 Th. organische Stoffe und 10 Th. Asche. Die Asche enthält etwa 40 pCt. Natron, 9—17 pCt. Kali, gegen 30 pCt. Phosphorsäure und bis 16 pCt. Eisenoxyd. Dabei ist der Chlorgehalt sehr gering: = 0,5—1 pCt.

Trotz der starken Verunreinigung des Milzsaftes mit Blut geht doch aus den angeführten Ergebnissen der chemischen Untersuchung hervor, dass die Milzpulpa eine vom Blute sehr wesentlich abweichende Zusammensetzung besitzt. Hervorzuheben ist in dieser Beziehung der Reichthum an organischen Stoffen nach Abzug des Eiweisses und der geringe Kali- und Chlorgehalt der Asche bei ihrem grossen Gehalte an Phosphorsäure und Natron. Indessen giebt *Gray* an, aus der Milzasche überwiegend Kali erhalten zu haben. Enthält die Milzpulpa vorzugsweise die morphotischen Elemente des Blutes, so ist der Reichthum an Phosphorsäure und Eisen und die geringe Chlormenge verständlich, nicht aber der bedeutende Natrongehalt. Mit der Annahme, dass die Pulpe stark mit Blutserum durchtränkt sei, würde dagegen nur das Verhältniss des Natrons stimmen. Die Milz theilt mit der Leber die Eigenschaft heterogene Stoffe zurückzuhalten. Man findet in der Milzasche sehr häufig etwas Kupfer und Blei. Das Mangan fehlt natürlich als constanter Begleiter des Eisens nie. Nach dem Genusse von Arsen, Antimon etc., werden auch diese Elemente in der Milz länger fixirt.

Aus dem Angeführten geht mit Nothwendigkeit hervor, dass die Milz die Stätte sehr lebhafter chemischer Processe ist. Besonders deutet die grosse Menge der organischen, theils stickstofffreien, theils stickstoffhaltigen Stoffe neben den Eiweissstoffen auf eine Zersetzung des Letzteren. Hiermit stimmt auch die mikroskopisch erkennbare Beschaffenheit der Milzpulpe und des Milzvenenblutes überein, da beide überans reich an farblosen Zellen und an sehr merkwürdig abweichenden rothen Körperchen sind. Während nach *Hirt's* Zählungen im Milzarterienblute auf eine farblose Zelle 2179 rothe Körperchen kommen, enthält das der Milzvene im gleichen Verhältnisse nur 70 der Letzteren. *Vierordt* fand in dem aus der Milz gedrückten Blute eines

Hingerichteten auf 1 farbloses Körperchen sogar nur etwa 5 gefärbte. Die rothen Körperchen zeigen häufig keine centrale Depression, andere sind zackig und geschrumpft, einzelne ausserordentlich schwach geröthet selbst anscheinend farblos, trotz der mit den normalen Blutkörperchen übereinstimmenden Gestalt. Endlich findet man auch einzelne sehr dunkle Blutkörperchen, und freie rothbraune bis schwarze Pigmentkörnchen. Die Lymphgefässe der Milz enthalten nach Einigen viele rothe Blutkörperchen; Andere bestreiten diese Auszeichnung der Milzlymphe vor sonstiger Körperlymphe.

Vergleichende Untersuchungen des arteriellen, des venösen und des Milzvenenblutes haben folgende Unterschiede ergeben.

Das Serum des Milzvenenblutes weicht von dem der Aorta, der Art. lienalis und der Vena jugularis wenig oder gar nicht ab, dagegen zeigt das Gesammtblut dor Milzvene einen höheren Fibrin- und grösseren Wassergehalt. (*Gray*, *Funke*, *Béclard*.)

Pferdeblut aus:	Wasser.	Fibrin.	In siedendem Wasser unlösliche Stoffe.	Fette u. Extracte.
Aorta.	71,9—83,0	0,17—0,19	19,9	1,0
Milzarterie . . .			—	—
Vena jugularis. .	79,3	0,22—0,62	19,8	1,1
Milzvene . . .	83,0—83,0	0,28—1,15	15,1	1,0

Nach den Bestimmungen von *Estor* und *Saintpierre* enthält das Blut der:

Milzarterie in Vol. pCt. 13,20—15,00 Sauerstoff.
Milzvene „ „ „ 11,90 „ „ (nüchtern).
„ „ „ „ 4,74— 6,66 „ „ (während der Verdauung).

Zu den Versuchen dienten Hunde. Der O wurde nach der Methode von *Cl. Bernard* durch Austreiben mit CO bestimmt.

Die Frage nach der Function der Milz gilt allgemein für unbeantwortet, weil man schon seit *Plinius'* weiss, dass dieses Organ ohne augenscheinlichen Schaden exstirpirt werden kann. Indessen wird man angesichts der genannten Blutveränderungen sich durch jene Versuche nicht beirren lassen dürfen an der Fortsetzung der Untersuchungen, die vielmehr jetzt darauf Rücksicht zu nehmen haben, wie ein Thier ohne Milz fortlebt. Einigen Versuchen von *Friedleben* zufolge sollen Thiere, denen vorher die Thymus exstirpirt wurde, die Entmilzung nicht ertragen; man hat daraus auf eine vicarirende Thätigkeit jener Drüse an Stelle der Milz schliessen wollen.

Unzweifelhaft steht die Milzfunction mit dem Verdauungsprocesse im Zusammenhange, und zwar vielleicht auf doppelte Weise, nämlich in mechanischer Beziehung sowohl wie in chemischer. Man überzeugt sich leicht, mit welcher ausserordentlichen Geschwindigkeit und in wie hohem Grade die Milz an-

schwillt nach Unterbindung ihrer Vene oder der Pfortader, in welche sie mündet. Das Milzvolumen ist also im hohen Grade abhängig von den Veränderungen des Blutkreislaufes. Da nun die Venen aller Verdauungsorgane sich während der Secretion der Verdauungsdrüsen erweitern, so nimmt die Spannung und Geschwindigkeit des Blutstromes in der Milzarterie, welche ebenfalls aus der Art. coeliaca stammt, ab, die Milz wird also ein kleineres Volumen annehmen. Nach der Verdauungszeit, während der Ruhe der Drüsen, wenn die Widerstände des Blutstroms in den Verdauungsorganen zugenommen haben, wie man dies deutlich an der Verminderung des Venenvolumens des Magens, der Därme und des Pankreas sieht, nimmt die Spannung in der Milzarterie zu. Hiermit scheinen die Volumenbestimmungen der Milz durch Percussion an Menschen übereinzustimmen, da man die Milz einige Stunden nach der Verdauung vergrössert findet. Indessen steigt gleichzeitig auch das Gewicht der Milz, abgesehen von ihrem Blutgehalte. *Gray* fand das Gewicht der ausgeschnittenen und abgebluteten Milz 10—15 Stunden, *Schönfeld* 5 Stunden nach der Fütterung am höchsten. Darf man hieraus auf die Zeiten der grössten chemischen Thätigkeit in dem Organe schliessen, so würde diese also in die Zeit nach der Secretion der Verdauungssäfte und während oder nach vollzogener Resorption der verdauten Stoffe fallen. Umgekehrt schliessen *Estor* und *Saintpierre*, indem sie die Erfahrung, dass die meisten Drüsen (Verdauungsdrüsen und die Nieren) zur Zeit der Secretion (Thätigkeit) hellrothes und sauerstoffreiches Venenblut liefern, dass die Milz vor der Verdauung, bei leerem Magen, thätig sei, weil dann das Milzvenenblut am reichsten an Sauerstoff ist. Hierbei ist jedoch der wichtige Umstand nicht berücksichtigt, dass die Milz sich vor den übrigen Drüsen auszeichnet durch den Mangel eines anderen Secretes, als gerade des eigenen Venenblutes. Die Milz kann sich sehr wohl zu den Zeiten ihrer Thätigkeit so verhalten wie ein Muskel, der umgekehrt im contrahirten Zustande O-armes Venenblut liefert. In Betreff der Milzerection ist übrigens der Eingriff des Nervensystems zu berücksichtigen, da man weiss, dass Reizung der Milznerven Contraction (Abschwellung) des Organs zur Folge hat.

Schiff sucht die Ladung des Pankreas mit eiweissverdauendem Fermente mit der Milzfunction in Zusammenhang zu bringen. Nach ihm fällt die nächste Zeit der Abschwellung der erigirten Milz von der 5. bis zur 10. Stunde nach der Fütterung, mit der Zeit der Pankreasladung zusammen, und Milzexstirpation oder einmaliges Hervorziehen des Organs aus der Bauchhöhle sollen die Aufnahme von Ferment im Pankreas hindern. Demnach würde die Milz aus den ihr zugehenden Peptonen und sonstigen Verdauungsproducten erst Peptogene für das Pankreas bereiten.

Der Reichthum der Milz und ihres Venenblutes an farblosen Zellen ist vielfach im Sinne der Bereitung dieser Elemente durch die Milz gedeutet worden. Gleichzeitig hat man aus den veränderten Formen der rothen Kör-

perchen auf den Untergang dieser in der Milz geschlossen. Beide Ansichten schliessen sich nicht aus, ja sie lassen bei der allgemein verbreiteten Vorstellung, dass die rothen Körperchen aus den farblosen entstehen, noch die dritte Annahme zu, dass auch rothe Körperchen in der Milz gebildet werden. Indessen liegen nur für die beiden ersteren Ansichten Gründe in der Beschaffenheit der Milz und ihres Inhaltes vor. Fasst man die Milzbläschen auf als kleine Lymphfollikel, deren eine Function sicher in der Brut farbloser Zellen besteht, so ergiebt sich auch eine Beziehung zwischen dieser Thätigkeit und der Verdauung. Denn die Angaben von *Gray*, *Ecker* u. A. stimmen im Ganzen darin überein, dass die Milzbläschen grösser sind und weniger leicht nach dem Ausbluten der Milz zusammenfallen, nach der Verdauung, und nach dem Genusse nahrhafter Kost, als bei nüchternen oder schlecht genährten Thieren.

Die Entstehung der farblosen Blutkörperchen wird durch kein Factum so glänzend illustrirt, wie durch die von *Virchow* entdeckte Leukämie. In dieser Krankheit steigt bekanntlich die Menge der farblosen Zellen des Blutes oft so sehr, dass das Blut eine weissliche Färbung annimmt, und es verdient die höchste Beachtung, dass der Zustand entweder mit einer enormen Milzschwellung oder, im Falle nicht lienaler Leukämie, mit einer oft colossalen Vergrösserung der Lymphdrüsen zusammenfällt.

Bei Leukämischen fand *Scherer* im Blute sowohl, wie im Milzsafte und im Harne ungewöhnlich grosse Mengen von Hypoxanthin. *H. Ranke* beobachtete in der Leukämie eine relative und absolute Vermehrung der Harnsäure im Harne. Man darf deshalb vielleicht die Entstehung der Harnsäure und des nur durch den geringeren Sauerstoffgehalt von dieser verschiedenen Hypoxanthins zum Theil mit dem Neubildungsprocesse der farblosen Zellen oder mit den chemischen Processen in ihnen zusammenhängend vermuthen. Des Auftretens von Glutin im leukämischen Blute und im Milzsafte wurde schon oben (s. Eiter) gedacht.

Nach *H. Ranke's* Beobachtungen über die stündlichen Schwankungen der Harnsäureausscheidung durch den Harn, zeigt diese auch unter normalen Verhältnissen eine Beziehung zu den Verdauungsperioden und indirect deshalb zu den verschiedenen Zuständen der Milz. Wenn auch die ausgeschiedene Harnsäuremenge der Beschaffenheit der Nahrung entspricht, so macht sich doch immer die Verdauungszeit in der stündlichen Ausscheidung durch Vermehrung nach der Nahrungsaufnahme geltend. Unter dem Einflusse grosser Dosen des Milzabschwellung bewirkenden Chinins soll auch beim Gesunden die Harnsäureproduction sich vermindern. Dies zusammengehalten mit dem allgemeinen Vorkommen der Harnsäure in der Milz, der Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei Intermittens und bei Fieber mit Milzanschwellung lässt die Milz als ein für die Harnsäurebildung wichtiges Organ erscheinen.

Das Amyloïd.

Die Milz ist öfter der Sitz eigenthümlicher pathologischer Ablagerungen, welche man als Amyloïde bezeichnet. Dieselben kommen in zahlreichen anderen Organen ebenfalls vor, so in den Gefässwänden, im Parenchym der Leber, der Nieren, in den Lungen etc., wo sie meist leicht kenntlich sind, durch die wachsartig veränderte Consistenz der Gewebe. Anfangs scheinen zunächst die Wände der Gefässe von der Umwandlung betroffen zu werden, später erfüllt sich jedoch auch das Parenchym der Organe mit der neuen Substanz, und bei der Milz kann so eine fast vollständige Umwandlung aller festen Bestandtheile zu Amyloïd entstehen, der Art, dass einzelne Stellen sich in fast farblose, harte, glänzende Massen verwandeln.

Das Amyloïd verdankt seinen Namen den Farben, welche es annimmt bei der Behandlung mit Iod und mit Iod und Schwefelsäure. Lösungen von Iod in Iodkalium oder in Alkohol färben die amyloïd degenerirten Gewebe auf zweierlei Weise, nämlich entweder rothbraun, und dies ist der häufigere Fall, oder schmutzig braunviolett. Die Substanz der ersteren Reaction färbt sich nach vorheriger Behandlung mit concentrirter Schwefelsäure mit Iod häufig erst grün und endlich schmutzig violett, die Letztere dagegen unter diesen Umständen in der Regel rein blau. Da das Glycogen, das Inulin, das Amylum und die Cellulose der Pflanzenmembranen ähnliche Reactionen mit Iod oder mit Iod und Schwefelsäure geben, so hat man die Substanz der pathologisch veränderten menschlichen Organe als Amyloïd bezeichnet, in der Voraussetzung, dass sie jenen Kohlehydraten verwandte Stoffe enthielten.

D a r s t e l l u n g d e s A m y l o ï d s. Die amyloïd entarteten Gewebe werden in feine Scheiben geschnitten, mit Wasser und verdünntem Alkohol längere Zeit extrahirt, und, falls sie noch nicht farblos sind, so lange mit salzsäurehaltigem Alkohol ausgekocht, bis die Farbe fast verschwunden ist. Hierauf werden die Stückchen zur Entfernung aller festen Eiweissstoffe so lange einer Verdauung mit künstlichem Magensafte unterworfen, bis dieser bei 40° C. und auch nach längerer Zeit keine Peptone mehr aufnimmt. Falls die unlöslich zurückbleibende Substanz noch nicht rein weiss ist, wird sie abermals mit saurem Alkohol ausgekocht. Das jetzt zurückbleibende Amyloïd ist farblos, zerbröckelt leicht und lässt bisweilen, z. B. bei der Leber, noch Pseudoformen der ursprünglichen morphotischen Elemente erkennen. Seine einzige Verunreinigung besteht in der Beimengung von etwas elastischem Gewebe, das namentlich aus den Blutgefässen stammt, und von etwas Fett. Das Letztere wird mit heissem Alkohol, endlich mit Aether leicht beseitigt, Ersteres nahezu durch Abschlemmen der gepulverten Substanz in Wasser, Alkohol, und schliesslich in Aether.

Das so gereinigte Amyloïd zeigt dieselben Reactionen, wie die Gewebe aus welchen es dargestellt wurde, nur sind die durch das Iod entstehenden Farben viel reiner und deutlicher. Indessen finden sich noch ähnliche Unterschiede in der Reaction, wie vorher; Gewebe, welche sich mit Iod ohne Schwefelsäurezusatz nur rothbraun färben, geben ein gereinigtes Amyloïd derselben Reaction, während solche, welche durch Iod allein eine mehr violette Farbe annehmen, ein Amyloïd liefern, das damit oft sofort rein blau wird. Mit Iod und Schwefelsäure wird das Erstere immer nur violett, nie blau, das andere dagegen nimmt durch die Schwefelsäure ein brillanteres Blau an, weil die Substanz in der Säure firnissartig und durchsichtiger wird. Dass keine der Iodreactionen von beigemengtem Cholesterin herrühren kann, wie früher oft angenommen wurde, erhellt erstens aus dem Verhalten des Cholesterins zu reinem Iod, von dem dasselbe nicht gefärbt wird, und zweitens aus der Abwesenheit jeder Spur dieses Körpers in gereinigtem Amyloïd. Durch andere Reactionen, als die Färbungen mit Iod, sind die verschiedenen Amyloïdsorten des verschiedensten Herkommens nicht unterschieden.

Nachdem *C. Schmidt* gezeigt hatte, dass durch keinerlei Verfahren aus dem Amyloïd Zucker dargestellt werden könne, hat man den Gedanken, das Amyloïd den Kohlehydraten anzureihen, fallen lassen müssen, um so mehr, als durch Analysen von *Friedreich* und *Kekulé* die mit dem Eiweiss übereinstimmende procentische Zusammensetzung dieses Körpers wahrscheinlich gemacht wurde. Indessen war das von den Letzteren untersuchte Präparat zweifellos nicht rein, namentlich, selbst vom elastischen Gewebe abgesehen, nicht frei von beigemischten festen Eiweisskörpern, die eben nur mit Hülfe der vorhin genannten künstlichen Verdauung vollständig beseitigt werden können. So gereinigt stimmt jedoch immer noch die Zusammensetzung mit dem Eiweiss überein. *Rudneff* und der Verfasser fanden darin nach Abzug von 0,79 pCt. aus Kalk und Magnesiaphosphat bestehender Asche, 15,53 pCt. Stickstoff und 1,3 pCt. Schwefel.

Das gereinigte Amyloïd löst sich in mässig verdünntem Ammoniak, woraus es sich beim Abdampfen in zähen, gallertigen Häuten und Flocken, die mit Iod nur schwache Reactionen geben, wieder ausscheidet. Nach dem Verdunsten des überschüssigen Ammoniaks ist die Lösung neutral und wird durch verdünnte Säuren gefällt. Durch Kochen mit Kali bildet sie kein Schwefelkalium. Sie enthält also den Schwefel nur im oxydirten Zustande. Obwohl das Amyloïd an sich, und in Alkali oder in concentrirter Salzsäure gelöst, alle Reactionen der Eiweissstoffe giebt, so zeigt es doch einige von den Letzteren sehr wesentliche Verschiedenheiten. In erster Linie zählt hier die völlige Unlöslichkeit in Pepsinhaltigen Säuren, ferner das Verhalten seiner Lösung in Ammoniak. Dieselbe coagulirt bei neutraler Reaction auch in der Siedehitze nicht, giebt mit Kupfervitriol einen nur theilweise in verdünnten Säuren löslichen Niederschlag, und mit Essigsäure einen im Ueberschusse

unlöslichen Niederschlag. Diese Reactionen zeigen, dass die ammoniakalischen Lösungen den in verdünnten Säuren und in Essigsäure noch unlöslichen Körper enthalten, also eine Substanz, die dem ursprünglichen Amyloïd gleicht. Anders verhält sich die Lösung in ätzenden Alkalien, und in concentrirter Salzsäure, da diese gewöhnliches Kalialbuminat oder im letzteren Falle Syntonin enthält. Aus solchen Lösungen ist deshalb wohl verdauliches Eiweiss zu gewinnen, aber kein Körper, der die Iodreactionen des Amyloïds giebt. Neben dem Kalialbuminat tritt aber immer ein zweiter in Essigsäure unlöslicher Körper auf, der noch nicht eingehend untersucht wurde. Offenbar geschieht die Bildung des Kalialbuminats nur durch eine Spaltung aus dem Amyloïd, dessen Zusammensetzung also wesentlich complicirter sein muss, als die des Eiweisses.

Amyloïd in concentrirter Schwefelsäure gelöst und dann tropfenweise in siedendes Wasser gebracht, liefert keinen Zucker.

Die grosse Resistenz des Amyloïds gegen die meisten Lösungsmittel macht es begreiflich, weshalb es einmal in den Organen abgelagert nicht wieder schwindet, weshalb es der Fäulniss ganz widersteht, und auch bei solchen Processen im Organismus (Eiterungen, Brand) sich erhält, welche alle anderen Gewebsbestandtheile vernichten.

In wie weit die durch Iod violett sich färbenden Concretionen der Zirbeldrüse, der Prostata und die sog. amyloïd-degenerirten Epithelzellen der Harnblase mit dem hier geschilderten Amyloïd übereinstimmen, ist unbekannt.

Die Thymus.

Die Thymus ist ein aus geschlossenen Bläschen zusammengesetztes Organ, das sich mit dem Wachsthum des Individuums zurückbildet. Man kennt weder ein Secret dieser Drüse, noch weiss man etwas über die Umwandlung, welche das Blut darin erleidet. Ihre chemischen Bestandtheile sind: Eiweiss, Collagen, Elastin, spärliches Fett (in einzelnen Zellen der Bläschen), Leucin, Xanthin, Hypoxanthin, flüchtige Fettsäuren (?), Bernsteinsäure, Milchsäure, Zucker (?) und unorganische Salze. Die Asche, welche beinahe vollständig in Wasser löslich ist, enthält vorzugsweise Kali. Während sich die meisten Aschenbestandtheile (Kali, Kalk, Magnesia, Phosphorsäure, Chlor, Schwefelsäure) bei dem allmählichen Schwinden der Drüse ziemlich constant erhalten, steigt der Natrongehalt nach *Friedleben* von 16,6 pCt. (der Thymusasche eines Kalbes von 3 Monaten) bis auf 23,7 (Rind von 12 Monaten).

Die Thyreoidea.

In der Schilddrüse sind gefunden: Leucin, Xanthin oder Hypoxanthin, flüchtige Fettsäuren, Bernsteinsäure. Der flüssige Inhalt der Bläschen dieser Drüse enthält im frischen Zustande nie Zellen. Die Zellen des Epithels ihrer Wandungen können aber in den Binnenraum hineinfallen, wenn sie sich nach dem Tode loslösen. Die in den Bläschen enthaltene Flüssigkeit coagulirt durch Alkohol und soll Mucin enthalten.

Nach sog. colloider Entartung und bei den häufigen Erkrankungen der Thyreoidea finden sich in den Drüsenbläschen oft oktaëdrische Krystalle, die zuweilen aus Kochsalz, zuweilen aus oxalsaurem Kalk (*W. Krause*) bestehen. Das sog. Colloid, eine durchsichtige feste Substanz im Hohlraume der Schilddrüsenbläschen ist in Essigsäure unlöslich, und nach *Eichwald* wahrscheinlich Mucin. Da indess neben dem Mucin darin auch Eiweiss vorkommt, so wird von Andern der Colloidstoff für Eiweiss gehalten, das wegen der Gegenwart bedeutender Mengen von Chlornatrium in Essigsäure unlöslich geworden. *Hoppe-Seyler* fand in den kleineren Räumen der Struma cystica fast gar kein Eiweiss, sondern vorzugsweise Mucin, in den grösseren dagegen sehr viel Eiweiss, und zwar in einer Lösung von 7—8 pCt. Dieselbe enthielt sehr wenig Salze und Extractivstoffe, gab aber ein Sediment von Cholesterin. In dieser Flüssigkeit schrumpften Blutkörperchen. Braun gefärbte Strumacysten führen zugleich ein Sediment von geschrumpften, nicht mehr quellungsfähigen Blutkörperchen, die aber kein Hämoglobin, sondern Hämatin enthalten. Ebenso rührt die Färbung der Flüssigkeit selbst von einem aufgelösten Antheile des Letzteren her, zugleich jedoch auch von Bilirubin, das *Hoppe-Seyler* darin an der *Gmelin*'schen Reaction erkannte.

Die Nebennieren

geben mit Wasser, Alkohol und Aether Extracte, welche sich an der Luft allmählich gelb, schliesslich roth färben. Nach *Arnold* ist die färbende Substanz durch Bleiacetat fällbar, in Form eines fleischfarbenen Niederschlages, der an der Luft grün wird. Mit Oxalsäure zersetzt wird der Farbstoff aus der Bleiverbindung frei und für Alkohol löslich, aus dem er nach dem Verdunsten vielleicht krystallinisch zurückbleibt. Derselbe ist nicht löslich in Aether, Schwefelkohlenstoff und Chloroform. Wässrige Extracte der Nebennieren werden durch Iod roth, durch Eisenchlorid schwarzblau gefärbt. Alkoholische Extracte bilden beim Abdampfen Myelinformen (Protagon?). Sicher wurde Leucin in diesen Organen nachgewiesen (*Virchow*, *Neukomm*). Die Angaben über das Vorkommen von Benzoësäure, Hippursäure, Taurocholsäure, Taurin in den Nebennieren bedürfen sehr der Bestätigung.

Aus den spärlichen Thatsachen über die chemische Zusammensetzung der Nebennieren lässt sich nur schliessen, dass dieselben das Material zur Bildung eigenthümlicher Farbstoffe enthalten. Merkwürdig ist unter diesem Gesichtspuncte die fast constante Erkrankung derselben bei ausgebreiteten Pigmentablagerungen in der Haut (*Addisson*'sche Krankheit). Exstirpation der Nebennieren wird von Ratten leicht ertragen (*Vulpian* und *Philippeau*), doch zeigen die Thiere darnach keine Neigung zu ungewöhnlichen Pigmentirungen anderer Organe.

Die Verdauungsdrüsen.

Von diesen Organen wurden bereits in der Verdauungslehre diejenigen Resultate der chemischen Untersuchung erörtert, deren Beziehungen zur Bildung der in den Verdauungscanal fliessenden Secrete erkennbar sind. Hinsichtlich der für den allgemeinen Stoffwechsel wichtigen Thatsachen möge hier noch Folgendes Platz finden.

In den Speicheldrüsen (Parotis, Submaxillaris, Sublingualis) wurde von *Frerichs* und *Städeler* constant Leucin gefunden, ferner von *Städeler* »Xanthinkörper« (Xanthin oder Hypoxanthin).

Ganz besonders reich an letzteren Stoffen ist das Pancreas, in welchem *Scherer* 0,0122 pCt. Guanin und 0,0166 pCt. Xanthin fand. Beide Körper werden durch essigsaures Kupferoxyd bei 100° C aus den durch Aetzbaryt oder Bleiacetat von Phosphaten befreiten Extracten der Drüsen gefällt. Nach dem Auflösen des Niederschlages in Salzsäure und Entfernung des Kupfers durch SH, scheidet sich beim Abdampfen zuerst das schwerer lösliche salzsaure Xanthin, später nach stärkerer Concentration das salzsaure Guanin in schönen Krystallnadeln ab.

Das Guanin $C_{10}H_5N_5O_2$ wurde von *Unger* zuerst im Peruguano entdeckt, später in den Excrementen der Spinnen (*Gorup-Besanez*), im Pancreas (*Scherer*), in den Schuppen der Weissfische (*Barreswil*) und in den Wandungen der Schwimmblase von Argentina Sphyraena (*Voit*) gefunden. Das silberglänzende Band in der Letzteren besteht aus einer Ablagerung Cholesterinähnlicher Krystalle, die im Wesentlichen aus Guanin bestehen. Künstlich hat man das Guanin indess noch nicht krystallinisch ausscheiden können.

Darstellung. Guano wird so lange mit Kalkmilch gekocht, bis eine filtrirte Probe ungefärbt erscheint, der Rückstand mit kohlensaurem Natron ausgekocht, und das Filtrat mit Salzsäure versetzt, wodurch Harnsäure und Guanin gefällt werden. Aus dem Gemenge zieht mässig verdünnte heisse Salzsäure vorzugsweise Guanin aus, das sich beim Abdampfen in Krystallen der salzsauren Verbindung ausscheidet. Dieses mit heissem Ammoniak zersetzt, giebt einen flockigen Niederschlag von Guanin. Um dasselbe von noch

anhaftenden geringen Harnsäuremengen zu trennen, wird es in kochender Salpetersäure gelöst, welche die Harnsäure zerstört, und abermals durch Ammoniak abgeschieden.

So dargestellt, bildet das Guanin ein weisses, amorphes Pulver, das in Wasser so gut wie unlöslich ist, sich aber in Säuren leicht, schwieriger in Alkali, Ammoniak, Kalk und Barytwasser löst. Mit Salzsäure und Salpetersäure giebt das Guanin krystallinische Verbindungen, ebenso mit Kalk. Die letztere Verbindung ist es, welche den Schuppen von Alburnus lucidus den Glanz verleiht, derentwegen man sie zur Auskleidung hohler Glaskugeln, der künstlichen Perlen, benutzt.

Fig. *A* stellt die Krystalle des $C_{10}H_5N_5O_2$, HCl + 2 HO. — Fig. *B* die des $C_{10}H_5N_5O_2$, NHO_6 + 3 HO dar.

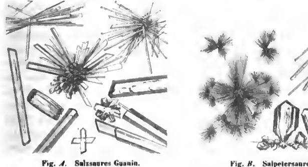


Fig. *A*. Salzsaures Guanin. Fig. *B*. Salpetersaures Guanin.

Auch eine Verbindung mit Natron wird in Krystallen erhalten, wenn man warm gesättigte Lösungen des Guanins in Natron mit Alkohol versetzt. Dieselbe wird durch CO_2 zerlegt.

Salpetersaures Silberoxyd fällt aus salpetersauren Guaninlösungen einen amorphen Niederschlag, der sich in überschüssiger Salpetersäure leichter löst, als die entsprechenden Verbindungen des Xanthins und Hypoxanthins. Beim Erkalten der heissen Lösung scheidet sich derselbe in Krystallen aus, die mit den vorgenannten völlig isomorph zu sein scheinen.

Mit Salpetersäure auf einer Porzellanscherbe rasch abgedampft (so dass sich Salpetersäure zersetzt), hinterlässt das Guanin einen gelben Rückstand, der sich beim Befeuchten mit Ammoniak oder Natron tief orange, und beim Erwärmen mit Letzterem tief purpur färbt. Die Reaction ist um Vieles brillanter, als beim Xanthin und Hypoxanthin.

Der Entstehung des Xanthins aus Guanin wurde schon oben (S. 298) gedacht, ebenso der Zerlegung desselben in Guanidin, Parabansäure und Kohlensäure. Neben dem Guanidin treten jedoch bei der Zersetzung mit Salz-

säure und chlorsaurem Kali stets Oxalursäure, Oxalsäure und Harnstoff (aus der Parabansäure) und, wie es scheint, auch etwas Xanthin auf (*Strecker*).

Das Guanidin $C_2H_5N_3$ ist eine starke Base. Es wird durch Zersetzung des schwefelsauren Salzes mit Baryt, als eine krystallinische, kaustisch schmeckende Masse erhalten, welche leicht zerfliesst und Kohlensäure anzieht. Mit Kohlensäure, Salzsäure und mit Oxalsäure giebt es krystallinische Verbindungen. Bei Einwirkung überschüssiger Salpetersäure auf das salpetersaure Salz entsteht salpetersaurer Harnstoff und Ammoniak.

$$C_2H_5N_3 + 2HO = C_2H_4N_2O_2 + NH_3.$$

Guanidin. Harnstoff.

Das Vorkommen des Guanins im Guano oder in den Spinnenexcrementen zeigt, dass es von manchen Thieren durch die Nieren ausgeschieden wird. Im flüssigen Harne anderer Thiere ist es bis jetzt indess noch nicht gefunden. Bei der augenscheinlich nahen Verwandtschaft dieses Körpers mit der Harnsäure, dem Xanthin und Hypoxanthin verdient sein Auftreten neben diesen Stoffen im Organismus Beachtung. Vor Allem wäre zu untersuchen, ob das Guanin nicht in harnsäurereichen Nierensecreten häufiger vorkommt. Wo der Harn überwiegend Harnstoff enthält, wird man das Umgekehrte voraussehen müssen, da der Harnstoff sich eben als weiteres Zersetzungsproduct der genannten Körper darstellt. Die oft bezweifelte Ausscheidung von Ammoniak in den Excreten (Harn, Exspirationsluft) durch den Thierorganismus muss vollkommen einleuchten, wenn man bedenkt, dass aus dem Guanin nicht anders Harnstoff entstehen kann, als unter gleichzeitiger Bildung von Ammoniak. Würde kein Ammoniak auftreten, so müsste der Organismus Guanidin unzersetzt ausscheiden.

Aus dem Pancreas des Ochsen gewann *Bödecker* reichliche Mengen Inosit.

Das Pancreas des Menschen enthält nach *Oidtmann* in 1000 Th. 745 Th. Wasser, 246 Th. organische Stoffe und etwa 9 Th. Asche.

Die Leber. Ausser den (S. 61 — 68) schon genannten Leberbestandtheilen sind aus der Leber dargestellt: Milchsäure, flüchtige Fettsäuren, Inosit, Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin und Leucin.

Da die Leberzellen alkalisch reagiren, so können sie die angeführten Säuren nur an Basen gebunden enthalten. Indess ist es fraglich, und jedenfalls noch nicht festgestellt, ob diese Säuren überhaupt in der lebenden Leber vorkommen. Da das Organ nach dem Tode saure Reaction annimmt, wird die Entstehung der Milchsäure aus dem Glycogen, das sich zunächst in Traubenzucker umwandelt, wahrscheinlich, um so mehr, als *Schottin* gezeigt hat, dass abgeschabte Leberzellen mit Rohrzucker digerirt daraus nicht allein bald Traubenzucker erzeugen, sondern auch unter Kohlensäureentwicklung eine Säure bilden, die allem Anscheine nach Milchsäure ist. Jedoch mag eine geringe Menge an Basen gebundener Milchsäure immerhin in

der Leber vorkommen, da *Strecker* in der Galle etwas Fleischmilchsäure gefunden hat. Die flüchtigen Fettsäuren der Leber dürften aus der Zersetzung des Hämoglobins im rückständigen Blute bei dem Versuche ihrer Darstellung entstehen.

Der Inosit scheint kein constanter Bestandtheil der Leber zu sein. Bei Versuchen darüber ist zu beachten, dass dieser Zucker in vielen Pflanzen vorkommt, und da er auch einen wohl constanten Bestandtheil des Fleisches bildet, so ist er in der Nahrung nur sehr schwer auszuschliessen. Bedenkt man die Resistenz des Inosits gegen die Einwirkung der meisten Fermente, so wird es wahrscheinlich, dass er unverändert resorbirt und zunächst in der Leber abgelagert wird.

In der Leber des Menschen und der Rinder (deren Harn harnsäurefrei ist) findet sich stets etwas Harnsäure (*Scherer*, *Cloëtta*). Daneben kommt Xanthin constant vor; nach *Almén's* Bestimmungen in der Ochsenleber 0,024 pCt. Diese Menge würde der des Hundefleisches an Hypoxanthin entsprechen. Hypoxanthin wird nach *Scherer* ebenfalls aus der Leber erhalten, indessen wird es nach *Almén's* Untersuchungen wahrscheinlich, dass dieser Angabe eine Verwechselung mit dem früher nicht hinlänglich unterschiedenen Xanthin zu Grunde liegt.

Das Leucin ist ein nie fehlender Bestandtheil der Leber, und als solcher zuerst von *Frerichs* und *Städeler* gefunden. Neuerdings wies *Radziejewski* nach, dass es sich auch in solchen Lebern findet, welche durch sofortige Einwirkung von Alkohol vor allen cadaverösen Zersetzungen, selbst der Säuerung nach dem Tode, geschützt wurden. Hiermit ist der Streit über den Antheil der cadaverösen Zersetzungen bei der Leucinbildung entschieden. Das Leucin muss schon während des Lebens in der Drüse existiren, und wird wahrscheinlich auch darin gebildet. Unzweifelhaft kann aber der Leucingehalt in der Leber durch Fäulniss der Eiweisskörper steigen, so dass die Menge des Leberleucins nach Krankheiten, wie sie in der Leiche gefunden wird, keinen Anhalt giebt für die Beurtheilung der während des Lebens gebildeten Mengen. Nur nach acuter Atrophie der Leber ist das Leucin oft in so colossalen Mengen vorhanden, dass kaum an der Entstehung während des Lebens zu zweifeln ist, um so weniger, als in solchen Fällen auch Leucin im Harn gefunden wurde (*Frerichs*).

T y r o s i n kommt in normalen Lebern nie vor, ist dagegen einige Male in Leichenlebern nach acuter, gelber Atrophie gefunden worden. Gleichzeitig wurde es von *Frerichs* und *Städeler* auch im Harn beobachtet. Solche Lebern pflegen sich auf der Oberfläche und auf frischen Schnittflächen mit einer fest adhärirenden Haut von kleinen harten, mikroskopischen Krystallgarben zu bedecken, die man gemeiniglich für Tyrosin hält. Es gelingt indessen in der Regel nicht, diesen Stoff daraus darzustellen. Bei dieser Gelegenheit mag beim Nachweise des Tyrosins vor der Anwendung der

Hoffmann'schen Reaction gewarnt werden, da man den Körper nach den bisher befolgten Methoden nie rein, d. h. frei von uncoagulabelen Eiweissstoffen (Pepton?) erhalten kann, die mit säurefreiem salpetersaurem Quecksilberoxyd erhitzt, ebenfalls einen weissen Niederschlag geben, welcher durch Erwärmen mit wenig salpetriger Säure roth wird.

Bei Fettleber steigt der Fettgehalt des Lebergewebes von 2,5 pCt. auf 17,2 pCt. (*Frerichs*).

Cystin $C_6H_7NS_2O_4$ wurde einmal in der Leber eines an Typhus Verstorbenen von *Scherer* gefunden. (S. unten: Harn).

Die bluthaltige menschliche Leber fand *Bibra* zusammengesetzt wie folgt: 100 Th. enthielten 76,1 Wasser, 23,8 feste Stoffe, 9,4 unlösliches Gewebe, 2,4 lösliches Albumin, 3,3 Glutin, 6,0 Extracte und 2,5 Fett.

Nach *Oidtmann's* Analysen enthalten 100 Th. Leber vom Hunde 63,2 Th. Wasser, 35,9 Th. organische Stoffe und nur 0,7 Th. Asche.

Die Leberasche hat Aehnlichkeit mit der Asche des Gesammtblutes und der des Fleisches, insofern sie reich an Kali und Phosphorsäure ist.

100 Th. Leberasche enthalten nach *Oidtmann*:

Kali . . .	25,17.
Natron . .	14,47.
Kalk . . .	3,02.
Magnesia . .	0,19.
Eisenoxyd .	2,75.
Manganoxydul	0,10.
Kupferoxyd .	0,05.
Blei . . .	0,01.
Phosphorsäure	43,37.
Chlor . . .	2,50.
Schwefelsäure	0,94.
Kieselsäure .	0,27.

Kupfer und Blei finden sich häufig in der Leber. Nach Fütterung mit den weniger schädlichen fettsauren Kupferoxydsalzen fand *Städeler* in der frischen Leber 0,02 pCt. Kupferoxyd. Auch Arsen, Antimon, Zinn und Zink finden sich in der Leberasche nach dem Genusse ihrer Verbindungen.

Blutveränderungen in der Leber.

Man darf erwarten, dass das Blut bei seinem Durchgange durch ein so mächtiges Organ, wie die Leber, das in der Galle eine solche Fülle der bemerkenswerthesten Stoffe ausscheidet, und dabei zugleich in seinem Inneren so viele andere Stoffe birgt, welche auf die eingreifendsten Zersetzungen der Blutbestandtheile deuten, wesentliche Veränderungen erleide.

Obwohl dem Pfortaderblute das der Milzvene zufliesst, welches so reich an farblosen Zellen ist, wie kein anderes, stellt sich doch die Zahl dieser Elemente im Lebervenenblute höher heraus, als in dem zufliessenden der Pfortader. Letzteres enthält nach *Hirt's* Zählungen auf ein farbloses Körperchen 524 farbige, Ersteres nur 136. Dieses Verhältniss ist vermuthlich dahin zu deuten, dass in der Leber rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen. Der von *Lehmann* angegebenen oft abweichenden mehr sphärischen Gestalt der Blutkörperchen in der Lebervene wurde oben (S. 96) schon gedacht.

Man hat oft behauptet, das Lebervenenblut gerinne nicht, oder bilde ein sehr kleines Gerinnsel. *Brown-Séquard* hat diese von *Lehmann* aufgestellte Behauptung dahin modificirt, dass die Gerinnung nur eintrete, wenn die Gallenabsonderung stocke. Ich muss dem gegenüber betonen, dass ich die Gerinnung in Lebervenenblut, das nach dem *Bernard*'schen Verfahren durch Kathetrisation gewonnen wurde, nie habe ausbleiben sehen, sondern dass sie nur sehr langsam eintrat, wie bei allem sehr dunklen, CO_2 reichen und sehr sauerstoffarmen Blute. Dass in Betreff der Gerinnungszeit vielleicht ein Unterschied existire zwischen Pfortader- und Lebervenenblute, soll damit nicht geleugnet werden.

Eingehendere vergleichende Untersuchungen des zu- und abfliessenden Blutes der Leber sind von *Lehmann* angestellt, leider wurde aber das Blut erst nach dem Tode gesammelt, so dass die Analysen kein richtiges Bild der Blutveränderung im lebenden Organe gewähren.

In 100 Th. Gesammtblut wurden gefunden:

		I.		II.	
		Pfortader.	Lebervene.	Pfortader.	Lebervene.
Pferd	Wasser	76,92	68,64	86,23	74,31.
Hund	,,	79,24	71,55	—	—

100 Th. des festen Rückstands enthielten:

	Pfortader.	Lebervene.	
Fett im Mittel	3,4	2,1	Pferd.
,, ,, ,,	5,0	3,0	Hund.
Zucker	0,01—0,05	0,63—0,89	Pferd.
,,	— —	0,7—0,8	Hund.
Eisen	0,213—0,164	0,140—0,112	Pferd.

Die Resultate der Serumanalysen werden durch die folgende Tabelle wiedergegeben:

100 Th. Serum	Pferd 5 Stunden nach der Fütterung		Pferd 10 Stunden nach der Fütterung		Hund	
	Pfortader.	Lebervene.	Pfortader.	Lebervene.	Pfortader.	Lebervene.
Wasser	92,26	89,30	92,47	89,42	89,86	87,48
Albumin	6,20	7,47	6,04	7,70	8,29	8,83
Extracte und Fette	0,76	2,53	0,98	2,00	0,92	3,17
Salze	0,78	0,70	0,83	0,88	0,97	0,87
100 Th. festen Serumrückstandes enthalten:						
Eiweiss	81,96	71,37	82,73	75,42	84,24	70,52
Fett	3,64	2,68	3,76	3,30	Salze 9,54	6,90
Extracte und lösliche Salze	14,50	25,95	13,50	22,33	9,28	23,54

Die sich ergebenden Differenzen lassen sich kurz dahin zusammenfassen, dass das Lebervenenblut ausserordentlich wasserärmer (um 8—9 pCt.) ist als das der Pfortader. Da dieser Unterschied im Serum nicht in dem Maasse hervortritt wie in dem Gesammtblute, so wäre er auf eine Zunahme der festen Bestandtheile in den rothen Körperchen zurückzuführen. Dass nicht eine Zunahme der rothen Körperchen überhaupt zur Erklärung der Angabe herbeigezogen werden darf, erhellt aus dem geringeren Eisengehalt des Lebervenenblutes. Dieser Umstand macht es ferner wahrscheinlich, dass die relative Zunahme der farblosen Körperchen in der Leber auf einem Schwinden der rothen beruht. Damit wäre zugleich ein neuer Anhalt für die Hypothese gewonnen, dass rother eisenhaltiger Farbstoff (Hämoglobin) in der Leber zerfalle und Material für die Entstehung des Bilirubins liefere.

Die Lymphe der Leber ist wenig untersucht; sie führt keine Blutkörperchen und enthält Zucker (*Bernard*).

Druck von Breitkopf und Härtel in Leipzig

Chemie der thierischen Ausscheidungen.

Während die Organismen Nahrung aufnehmen und in Leibessubstanz umwandeln, werden die vorhandenen Körpertheile zersetzt und durch die Ausscheidungen entfernt. Eingeführt werden in den Organismus: Salze, Wasser, Sauerstoff und organische zum Theil stickstoffhaltige Stoffe: ausgeführt werden: Salze, Wasser, Kohlensäure, Ammoniak und ein kleiner Antheil unvollkommen zersetzter, einfacherer organischer Stoffe. Während dieses Vorganges liefert der Thierleib Wärme und mechanische Arbeit. Im Grossen kennzeichnet sich der Lebensgang also darin, dass in der Nahrung dem Thierleibe eine grosse Summe chemischer Spannkräfte zugeführt wird, während er eine sehr kleine Summe solcher Kräfte wieder in den einfacheren organischen chemischen Körpern zurückgiebt. Die Differenz findet sich in der Ausgabe lebendiger Kraft: nämlich in der Bewegung und in der Wärme.

Eine grosse Zahl von Apparaten vermittelt die Ausscheidungen, doch vollzieht ein Theil derselben gleichzeitig ein zweites Geschäft, nämlich die Aufnahme gasförmiger Stoffe. Diese sind die Respirationsorgane. Haut, Lungen, Kiemen, Tracheen.

Die Haut.

So zahllose Verschiedenheiten die äussere Haut der Thiere bieten mag, immer besteht sie aus einer durch Zellen gebildeten Schicht, welche allmählich abfällt und durch neuen Nachwuchs ersetzt wird. Nur unter den Protozoen giebt es wirklich nackte Geschöpfe, deren Leibessubstanz (Protoplasma) die Aussenwelt direct berührt.

Die Haut des Menschen wird ausser von der Epidermis, der eigentlichen Oberhaut, noch durch eine Anzahl anderer Organe gebildet. Schweiss- und Talgdrüsen, welche im Unterhautbindegewebe lagern, durchbohren sie mit ihren Ausführungsgängen. Hinsichtlich der Bestandtheile des tieferen Lagers, der sog. Cutis, ist auf das schon beim Bindegewebe und dem Fettgewebe

Gesagte zu verweisen, da sie nur aus den dort geschilderten Elementen besteht. Die Ausscheidungen der Haut bestehen in der Abstossung der Epidermis, in den Secreten der Cutisdrüsen und in der Abgabe von Gasen.

Die Epidermis.

An der menschlichen Epidermis lassen sich leicht zwei Schichten mechanisch sondern, allein man hat Gründe sich das ganze Lager von den Cutispapillen bis zur Oberfläche als zusammenhängenden Apparat zu denken, da die oberflächlichen Zellen nichts Anderes sind, als vorgeschobene und chemisch metamorphosirte der tiefsten Schicht. Dieselbe aus den histologischen Thatsachen hergeleitete Anschauung gilt für alle epidermoidalen Gebilde, auch für die Haare, die Hornsubstanz der Nägel, der Klauen und Hörner, soweit die letzteren nicht dem Knochengewebe zuzuzählen sind. Hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung der Epidermis sind unsere Kenntnisse äusserst lückenhaft, trotz der sehr zahlreichen Untersuchungen, die besonders über das Verhalten der Haare angestellt sind. Es ist dies um so mehr zu beklagen, als gerade die Epidermisbildung einen überall zu beobachtenden, weit verbreiteten Process der Zellenmetamorphose darstellt, und als hierin zweifellos ein auch für die Gesammtökonomie des Thierleibes wichtiger Factor vorliegt.

Nur die oberste Lage der Epidermiszellen kann als definitiv umgewandelt gelten, während in der Tiefe solche von der Beschaffenheit der meisten jungen Zellen gefunden werden. Charakteristisch für die Letzteren ist nur das häufige, an manchen Stellen sowie in der ganzen Haut mancher Menschenracen constante Vorkommen von Pigment. Der merkwürdige Umstand, dass die Epidermis der Neger farblos, wie die unsrige ist, während nur das Rete Malpighi Färbung aufweist, muss entweder zu der Vermuthung führen, dass das Pigment während des Vermehrungsprocesses zersetzt werde, oder zu der Annahme, dass in der Nähe der Papillen ein Lager, eine Matrix von Zellen existirt, die ihren Ort nicht wechselt, sondern stets als Grundstock zurückbleibend durch das ganze Leben hindurch neue Zellengenerationen gebiert und an die Oberfläche sendet. Wo die Kenntniss der chemischen Beschaffenheit des Pigmentes Fragen von solcher Bedeutung zu entscheiden berufen ist, dürfen wir mit Recht Anstand nehmen, dem Herkommen folgend, die vorhandenen Pigmentanalysen hier mitzutheilen, denn keine derselben ist zu dem Ende brauchbar, weil Methoden fehlten zur Reindarstellung des Stoffes.

Die gesammte Oberfläche der Haut unterliegt einer fortwährenden Abschilferung, indem die oberflächlichsten Epidermisschüppchen vertrocknen und abfallen. Hieraus darf man jedoch keineswegs schliessen, dass die Eintrocknung irgend Etwas mit dem Processe der Verhornung zu schaffen habe, denn wir sehen denselben ganz ebenso verlaufen an Stellen, die niemals

aufhören befeuchtet zu sein, so an der Epidermis der im Wasser lebenden Säugethiere, beim Fötus etc. Als charakteristisch für den Eintritt der Verhornung kann das Schwinden des Zellkernes gelten, der in der That an den oberflächlichsten Zellen durch kein Reagens mehr sichtbar zu machen ist, obwohl man im Stande ist die Schüppchen durch Kali oder durch concentrirte Säuren noch in wohl isolirte Zellenderivate zu zerlegen. Solche ganz in massive Hornplättchen umgewandelte Zellen finden sich auch in der Vernix caseosa, sowie an vielen anderen, nie vertrocknenden Localitäten. Allem Anscheine nach beruht die Entstehung der sog. Hornsubstanz (Keratin) auf einer ursprünglichen Zusammensetzung der Zellen, denn auf keiner Schleimhaut kommt es auch nur zum Verschwinden des Zellkernes, selbst wenn die Zellen wirklich abgestossen werden. In gewissen Cysten dagegen, sowie in Geschwülsten (Dermoïden), deren Bildung von Organen ausgeht, die nachweislich dem embryonalen Hornblatte angehören, bilden sich Hornzellen, Haare und dergl., trotz der im übrigen von der Ernährungsweise der Haut ganz abweichenden Verhältnisse. In Eierstockscysten ist bekanntlich das Vorkommen grosser Haarbüschel keine ganz seltene Erscheinung, eine Thatsache die nur dann begreiflich wird, wenn man sich vorstellt, dass die ganze Entwicklung dieser Gebilde von Zellen des Ovarium ausgegangen ist, welche im histogenetischen Sinne dem Eie selbst gleichwerthig sind. Die schon mitgetheilten Erfahrungen über die Zusammensetzung des Linsengewebes, in welchem Keratin zu fehlen scheint, zeigen indess, dass aus dem Hornblatte bei der Entwickelung nicht nothwendig immer Epidermissubstanz hervorzugehen brauche, denn während in allen epidermoidalen Zellen das Eiweiss zurücktritt, findet es sich besonders rein und reichlich gerade in den Linsenfasern. Man hat sich bemüht aus der Epidermis charakteristische Stoffe zu gewinnen, und als solchen bezeichnet der Gebrauch das sog. K e r a t i n. Dasselbe wird aus Oberhaut, Haaren, Horn, Nagelsubstanz, Federn etc. gewonnen durch Auskochen mit Wasser, Alkohol und Aether, wodurch man selbstverständlich nichts anderes erhält, als eine von Salzen und Fett etwas gereinigte Masse mit inconstanter Zusammensetzung. Durchschnittlich enthält der verbrennliche Theil derselben 50 pCt. C., 7 pCt. H., 17 pCt. N., 22 pCt. O. und bis 4 pCt. Schwefel.

Durch Sieden mit Wasser werden die Hornsubstanzen kaum verändert, sie entwickeln dabei nur schwachen Geruch nach Schwefelwasserstoff. Mit Wasser im Papinschen Topfe bei mehreren Atmosphären Druck überhitzt, werden sie gelöst zu einer nicht gelatinirenden Flüssigkeit, welche im Gegensatze zu allen bekannten Eiweisssubstanzen mit Essigsäure und Ferrocyankalium in überschüssiger Säure lösliche Niederschläge giebt (*Hoppe*). Auch durch längeres Kochen mit Alkalien und Säuren, selbst Essigsäure werden sie gelöst. Die alkalische Lösung entwickelt mit Säuren Schwefelwasserstoff. Dieses ganze Verhalten, sowie die eben erwähnte Zusammen-

setzung zeigen, dass die Hornsubstanz weder dem Eiweiss, noch den Leimen, noch dem Mucin gleicht. Der Schwefel scheint darin sehr locker gebunden zu sein. Ueberdies ist es bekannt, dass Haare in Berührung selbst mit metallischem Blei sich durch Bildung von Schwefelblei schwärzen. Nach *Chevreuil* kann die Wolle durch anhaltendes Kochen fast ganz entschwefelt werden, ohne ihre sonstigen Eigenschaften einzubüssen, woraus zu schliessen wäre, dass das sog. Keratin noch einen ungewöhnlich schwefelreichen Körper enthalte.

Auch bei eingreifenderen Behandlungen liefert die Hornsubstanz Zersetzungsproducte, aus welchen sich die vom Eiweisse und den Leimkörpern abweichende Zusammensetzung ergiebt. Sie bildet das zweckmässigste Material zur Darstellung des Tyrosins, indem sie mit Schwefelsäure gekocht neben wenig Leucin, 4 pCt. von diesem Körper liefert. Glycocoll findet sich nach keinem Verfahren unter den Zersetzungsproducten. Es mag hier an die Beobachtung *Städeler's* erinnert werden, dass das Mucin sich in dieser Hinsicht ähnlich vor den Eiweissstoffen auszeichnet. Das ganze Verhalten der tieferen Epidermisschichten macht so sehr den Eindruck einer Mucinmetamorphose, dass es nur dieses Hinweises bedarf um den Nachweis des Mucins in der Hornsubstanz zu versuchen.

Aschenanalysen der Hornsubstanz beziehen sich besonders auf Haare und Federn. 100 Th. des Trockengewichts enthalten von 0,5—7 Th. unverbrennliche Stoffe. Die Nägel zeichnen sich besonders durch Aschenreichthum und durch den beträchtlichen Gehalt an Kalkphosphat aus. In der Haarasche ist eine nicht unbeträchtliche Menge schwefelsaurer Salze enthalten, nämlich bis 23 pCt. Alkalisulphat und bis 14 pCt. Gips. Von Interesse ist ferner das Vorkommen des Eisenoxyds, bis 10 pCt., und der Kieselerde, bis 40 pCt. der Asche betragend. Die oft gehegte Vermuthung, dass der Eisengehalt der Haare mit dem Pigmentreichthum zusammenhänge, hat sich nur insofern bestätigt, als in der Regel die dunklen Haare 3—6 pCt. Eisenoxyd in der Asche, die blonden nur 2—4 pCt. enthalten. Dagegen enthält die Asche grauer Haare nicht selten auch bis 5 pCt. Eisenoxyd. Der Kieselsäuregehalt ist nach *Gorup-Besanez's* Untersuchungen wenigstens in den Federn abhängig vom Alter der Thiere und von der Nahrung. Nach der kieselsäurereichen Körnernahrung betrug der Gehalt der Federnasche an Kieselsäure 40 pCt., nach Fleischnahrung nur 27 pCt., und während er bei einem jungen Vogel 19 pCt. betrug, erreichte er bei einem alten Individuum derselben Species 28 pCt.

Da alle genannten Epidermisgebilde fortwährend abgestossen werden und sich wieder erneuern, so sind wir befugt die Hornsubstanz zu den Excreten zu zählen. Der Körper verliert darin eine nicht unerhebliche Menge von Stickstoff, Schwefel und was besondere Berücksichtigung verdient, von Eisen, einem Elemente, das nachweislich durch andere Excrete, im Harn z. B., in noch kleineren Dosen aus dem Organismus entfernt wird.

Anhang.

Die Seide.

Als ein dem Epidermoidalgebilden analoges Ausstossungsproduct erscheinen die von vielen Thieren abgesonderten Gespinnste. Das Secret der Spinndrüsen der Seidenraupe, die Seide, ist besonders oft chemisch untersucht. Die Seide wird von den grosskernigen Zellen der Spinndrüse als eine Flüssigkeit abgesondert, welche aber bald erstarrt und in diesem Zustande die schön glänzenden Fäden der Cocons bildet. Frisch abgesondert ist die Spinnflüssigkeit mit Wasser mischbar, und bildet damit eine in der Hitze schäumende aber nicht gerinnende Lösung. Sie enthält also kein Eiweiss. *Cramer* hat neuerdings gezeigt, dass auch einfach getrocknete, nicht gekochte Cocons, aus denen die Puppe herausgenommen, an Wasser von 40—50° C. wohl Seidenleim aber kein Eiweiss abgeben. Die so erhaltene Flüssigkeit giebt mit Essigsäure und Ferrocyankalium nicht einmal Trübung. Die heisse Lösung des frischen Seidensaftes verwandelt sich tropfenweise von einem Glasstabe abfallend in sehr schöne Seidenfäden. Nach längerem Stehen erstarrt sie zu Gallerte, während sie mit wenig Essigsäure versetzt die Seide sogleich als flockiges Gerinnsel ausscheidet. Ueberschüssige Essigsäure löst dieses Gerinnsel wieder, nach einiger Zeit erstarrt aber die stark saure Lösung ebenfalls.

Schon im Ausführungscanale der Seidenraupe erstarrt die Spinnflüssigkeit zu fester Seide. Aus der fertigen Seide sind zwei Substanzen dargestellt; die eine im kochenden Wasser löslich ist der Seidenleim oder Sericin, die andere unlösliche das Fibroïn.

Das **Fibroïn**, durch Auskochen der Seide als Rückstand gewonnen, enthält in 100 Th. C. 48,61 — H. 6,50 — N. 17,34 — O. 27,55. Es ist nur in starken Alkalien und in concentrirter Salzsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure, auch in schwefelsaurem Kupferoxydammoniak löslich. Die Aehnlichkeit mit dem Keratin beruht in der procentischen Zusammensetzung und in der Entstehung von Leucin und viel Tyrosin (5 pCt.) beim Kochen mit Schwefelsäure. *Cramer* hat neuerdings gezeigt, dass das Fibroïn bei 3 Atmosphären Druck, wie das Keratin, auch in Wasser löslich ist, nach längerer Behandlung mit Schwefelsäure jedoch auch Glycocoll als Zersetzungsproduct liefert. In der Seide sind 66 pCt. Fibroïn enthalten.

Das **Sericin** (Seidenleim) $C_{30}H_{25}N_5O_{16}$ wird nach *Cramer* aus der Seidenabkochung mit Bleiessig gefällt, und aus dem Bleiniederschlage dargestellt durch Zersetzen mit Schwefelwasserstoff, Fällung des schwer zu entfernenden Schwefelbleis und der unorganischen Salze aus dem Filtrate mit Alkohol, und endliche Ausfällung mit einem grossen Ueberschusse absoluten

Alkohols. Die so erhaltenen farblosen Flocken sind in heissem Wasser leicht löslich, zu einem wahren Leime, welcher auch gelatinirt und durch Kochen im Papinschen Topfe diese Eigenschaft verliert. Durch Gerbsäure ist der Seidenleim nicht fällbar.

Aus dem Sericin entsteht durch Kochen mit Schwefelsäure neben Leucin und Tyrosin noch ein dritter Körper, der nicht Glycocoll ist, das Serin.

Das Serin $C_6H_7NO_6$, von *Cramer* entdeckt, scheidet sich aus der 24 Stunden gekochten Mischung von Sericin und Schwefelsäure, nach der Behandlung mit Kalk, und Entfernung des Kalkes im Filtrate während des Eindampfens durch Schwefelsäure, etwas später aus, als das Tyrosin und der Gips, während die Mutterlauge beim weiteren Eindampfen dann das Leucin giebt. Durch Lösen in kaltem Wasser und Ausfällen mit Ammoniak und kohlensaurem Ammoniak von Tyrosin und Kalksalzen gereinigt, durch Fällung mit Bleiessig und Zersetzen des Niederschlages entfärbt, scheidet sich das Serin in farblosen, harten Krystallen des klinorhombischen Systems aus, die sich leicht in Wasser lösen und süss schmecken. Das Serin unterscheidet sich, wie seine Formel zeigt vom Alanin und dem Sarkosin nur durch ein Plus von 2 At. Sauerstoff. Es bildet beim Kochen mit Kupferoxydhydrat eine dem Glycocoll und Alaninkupfer ähnliche Verbindung $= C_6H_6CuNO_6$, mit Salzsäure leicht lösliches salzsaures Serin $= C_6H_7NO_6, HCl$. Dem Alanin augenscheinlich nahestehend muss in dem Serin ein dreiatomiges Radical angenommen werden $(C_6H_3{}''' O_2)$. Seine Zusammensetzung würde dann nach *Cramer* durch die Formel $N\left\{\begin{matrix}H_2 \\ \left.\begin{matrix}C_6H_3O_2 \\ H_2\end{matrix}\right\}O_4\end{matrix}\right.$ auszudrücken sein. Wie das Alanin mit salpetriger Säure behandelt Milchsäure liefert, so giebt das Serin nach *Cramer's* interessanter Entdeckung bei derselben Behandlung Glycerinsäure.

$$\underset{\text{Serin.}}{N\left\{\begin{matrix}H_2 \\ \left.\begin{matrix}C_6H_3O_2 \\ H_2\end{matrix}\right\}O_4\end{matrix}\right.} + \left.\begin{matrix}NO_4 \\ H\end{matrix}\right\} = \left.\begin{matrix}N \\ N\end{matrix}\right\} + \left.\begin{matrix}H \\ H\end{matrix}\right\}O_2 + \underset{\text{Glycerinsäure.}}{\left.\begin{matrix}C_6H_3O_2 \\ H_3\end{matrix}\right\}O_6}$$

Wie man sieht ist es bei der Seide besser gelungen, über ihre chemische Entstehung aus der Spinndrüsenzelle Licht zu verbreiten, als man sich rühmen darf durch die vielen chemischen Untersuchungen der Haare Aufschluss über die Epidermisbildung erlangt zu haben.

Ähnlich den Horn- und Epidermissubstanzen verbreitet auch die Seide beim Verbrennen einen sehr charakteristischen Geruch, der sehr auffallend abweicht von dem verbrennender Eiweissstoffe.

Die Drüsen der Cutis.

Die Anatomie scheidet unter den in die Cutis eingelagerten und auf die Oberhaut ausmündenden Drüsen zwei Formen: die Talgdrüsen und die Knäueldrüsen.

Die **Talgdrüsen** finden sich hauptsächlich neben den Haarbälgen und sondern eine schmierige, fettreiche Masse ab, welche der Haut und den Haaren Geschmeidigkeit ertheilt. Dieselbe Masse erfüllt auch den Ausführungsgang sowie die Drüsenzellen selbst, in denen sie durch eine Art fettigen Zerfalls zu entstehen scheint. Dieser Hauttalg soll aus Palmitin und Oleïn, aus Seifen der Oelsäure und Palmitinsäure, Ammoniaksalzen, Phosphaten und Chloralkalien bestehen. Cholesterin ist darin oft durch das Mikroskop zu erkennen. Die Secretion der Talgdrüsen unterliegt grossen individuellen Schwankungen, wie aus der bekannten Erfahrung hervorgeht, dass die Haare bei Manchen immer fettig, bei Anderen stets trocken und struppig sind. Ebenso ist es bekannt, dass die Haare häufig in Folge des Stockens der Talgsecretion in Krankheiten trocken und brüchig werden. Die günstigsten Objecte für das Studium der Talgabsonderung dürften die grossen Ansammlungen dieser Drüsen an der sog. Bürzeldrüse namentlich der Wasservögel bilden, ferner das Smegma praeputii, und die offenbar analogen Oelsäcke mancher Thiere. Das Castoreum enthält neben den Bestandtheilen des Hauttalges, wie bekannt auch eine aromatisch riechende krystallinische Substanz, das Castorin.

Der Schweiss.

Die Secretion des Schweisses ist eine Function der Knäueldrüsen. Wird die Haut während des Schwitzens gut abgetrocknet und womöglich etwas eingefettet, um die Flächenausbreitung des frisch secernirten Schweisses zu verhindern, so erkennt man deutlich, dass die Schweisstropfen aus den trichterförmigen Oeffnungen der Oberhaut hervorquellen, welche den Ausführungsgängen dieser Drüsen entsprechen. Da ferner diejenigen Theile der Haut am meisten schwitzen, welche die grösste Zahl oder die voluminösesten Knäueldrüsen besitzen, so dürfen die letzteren mit vollem Rechte als Schweissdrüsen bezeichnet werden. Es kann hingegen die Frage aufgeworfen werden, ob das wässrigflüssige Secret, das man Schweiss nennt, die einzige Absonderung der Knäueldrüsen sei. In den Ausführungsgängen derselben trifft man häufig Fett an (*Meissner*) und namentlich auf dem Handteller gelingt es oft durch Druck kleine Fetttröpfchen aus den Oeffnungen hervorzutreiben. Erwägt man ferner den Umstand, dass gewisse Knäueldrüsen, wie die des Gehörganges vorzugsweise Fett (Ohrenschmalz) absondern, so kann an solcher zweiten Secretion kaum gezweifelt werden.

Wenn wir uns vorstellen, dass das Epithelium der Schläuche einer Knäueldrüse als wässrigflüssiges Secret den Schweiss absondert, und bei diesem Geschäfte allmählich selbst zu Grunde geht unter fettigem Zerfall seiner Zellen, so liegt darin Nichts ungereimtes, das aller Analogie mit den Erfahrungen an anderen Drüsen entbehrte. Für die Talgdrüsen wird der fettige Zerfall der Drüsenzellen allgemein angenommen, und von den Speicheldrüsen weiss man mit grosser Bestimmtheit, dass sie ausser einem klaren rein flüssigen Secrete, auch ein an festen Zellenderivaten reiches ausstossen können. Fast überall sind wir demnach genöthigt eine Zellenneubildung in den Drüsen zum Ersatze der ausgestossenen, metamorphosirten anzunehmen, und wenn wir sehen, dass bei den einen Drüsen Mucin auftritt, so wird bei den andern dafür auch Fett das Resultat der Metamorphose sein können. (Vgl. unten über Milchdrüsen.) Für die Annahme *Meissner's*, dass der wässrig flüssige Schweiss ein Secret der Cutispapillen sei, welches in flüssiger Form durch die Epidermis hindurchdringe, lässt sich kein genügender Grund vorbringen. Niemals sieht man Schweisstropfen an Stellen auftreten, wo Mündungen der Knäueldrüsen fehlen, und andrerseits wissen wir, dass die Epidermis auch am Lebenden für Flüssigkeiten kaum durchdringlich ist. Man kann mit einer flach eingebohrten *Pravaz*'schen Spritze Wasser oder verdünnte Kochsalzlösung unter die Epidermis spritzen, und niemals sieht man etwas von der Flüssigkeit in Tropfen an der Oberfläche austreten, obwohl sich dieselbe unter dem starken Drucke emporwölbt. Ist also die Schweissproduction aus den Papillen unmöglich, und sehen wir Talg und Schweisssecretion an Orten, wo nur Knäueldrüsen vorkommen, so sind wir gezwungen denselben zwei Secrete zuzuschreiben.

Gewinnung des Schweisses. Um den Gesammtschweiss eines Menschen zu gewinnen, legte *Favre* denselben im heissen Dunstbade auf eine geneigte, metallene Rinne. Dieses Verfahren lässt die Aufsammlung sehr grosser Mengen (in $1\frac{1}{2}$ Stunden mehr als 2 Litres) zu, und es muss zugleich einen wenig veränderten Schweiss liefern, wenn die Haut zuvor sehr gründlich gereinigt wird und wenn während des Schwitzens für eine mit der der Haut gleiche Temperatur des Raumes, sowie für vollständige Sättigung desselben mit Wasserdämpfen gesorgt wird. Der letztere Umstand ist von besonderer Wichtigkeit, weil kein Urtheil über die quantitative Zusammensetzung des Schweisses gefällt werden kann, wenn nicht die Zumischung von Verdunstungswasser der Körperoberfläche vermieden wird. Für die Gewinnung des Schweisses einzelner Extremitäten wendete *Schottin* Kautschukärmel an, an deren Ende ein Fläschchen zur Aufsammlung befestigt war. Den Schweiss kleinerer Hautoberflächen, wie der Stirn, der Achselhöhle, pflegt man durch Abwischen mit Seidenpapier oder mit sehr sorgfältig gereinigten Schwämmen und Extraction dieser zu gewinnen.

Die *Absonderung des Schweisses* unterliegt bekanntlich grossen indi-

viduellen Schwankungen. Gesunde Menschen pflegen während starker Muskelbewegungen, beim Aufenthalte in warmer, namentlich feuchter Luft, oder nach Bedeckung der Haut mit schlechten Wärmeleitern zu schwitzen. Personen, die zum Schwitzen wenig disponirt sind, bedürfen neben diesen drei Bedingungen noch einer Aufnahme von Getränk, oder einer Friction der Haut. Auch unter gewissen psychischen Erregungen tritt Schwitzen ein, ebenso nach manchen Vergiftungen (mit Tabak); der Sprachgebrauch bezeichnet solche Secretionen als kalte Schweisse. In Folge von Sympathicusleiden tritt nicht selten eine local begrenzte Disposition zum Schwitzen auf. Pferde beginnen sofort am Halse und dem Kopfe einseitig zu schwitzen, wenn man ihnen einen Sympathicus durchschneidet.

Wirklich kalte Schweisse werden bei der Cholera beobachtet, in Fällen, wo es durch energische Reizungen der Haut gelingt, während des Stadium algidum die Secretion anzuregen. Experimentell lässt sich dasselbe erzeugen bei Pferden, wenn man nach Durchschneidung der Medulla oblongata künstliche Respiration unterhält. Während des ziemlich schnellen Sinkens der Körpertemperatur fliesst hier der Schweiss in Strömen vom ganzen Körper ab. Erwägt man diese so sehr verschiedenen Bedingungen, unter denen der Schweiss abgesondert wird, so muss man Anstand nehmen, die Schweisssecretion für einen der Function anderer Drüsen ganz analogen Vorgang zu halten. Mit Ausnahme der Nieren kennen wir keine Drüsen, deren Secretionsgrösse irgendwie durch die Aufnahme von Wasser beeinflusst würde. Die Schweissdrüsen scheinen demnach mit dem secretorischen noch einen Filtrationsapparat für das Blutwasser zu verbinden.

Die Menge des Schweisses unter den gewöhnlichen Lebensverhältnissen zu bestimmen war bis jetzt unmöglich, weil das Aufsammeln nur bei s t a r k e m Schwitzen ausführbar ist. Allerdings lässt sich der Gewichtsverlust bestimmen, den der Körper durch Abgabe von Wasser aus der Haut erleidet, aber dieses Wasser ist nur zum Theil das des Schweisses, oft beinahe ausschliesslich in Gasform von der Epidermis abgegeben, so dass seine Bestimmung, bei allem Werthe, den sie für besondere Zwecke auch haben mag, in die Lehre von der Schweisssecretion nur Verwirrung und Widersprüche hat bringen können. Soll die Schweissmenge unter Anwendung schweisstreibender Mittel bestimmt werden, indem man den Schweiss selbst sammelt und wägt, so ist natürlich immer dafür zu sorgen, dass sich das Verdunstungswasser dem Schweisse nicht beimische, was zu erreichen ist, indem man dem die Haut umgebenden Raume, wie vorhin erwähnt, die Temperatur des Körpers giebt und für eine vollständige Sättigung desselben mit Wasserdampf Sorge trägt. Die Methoden von *Favre* und von *Schottin* bieten hierzu Gelegenheit. *Funke* erhielt als Maximalmenge von der Haut seiner Hand und des Unterarmes bis dicht über dem Ellenbogengelenk, unter angestrengter Bewegung in der Sonne bei 28° C. Schattentemperatur in 1 Stunde beinahe

48 Grms, als Minimum bei mässiger Bewegung im schattigen Zimmer von 17—19° C. nur 4,3 Grms. Da die schwitzende Fläche = 135 Quadratzoll war, und die des ganzen Körpers = 15 Quadratfuss 94 Quadratzoll, so würde die stündliche Schweissmenge des ganzen Körpers unter der Voraussetzung gleicher Secretion von allen Hautstellen, etwa zwischen 70—800 Grms. schwanken können, und bei gleichmässiger Fortdauer des Schwitzens während 24 Stunden 1680—19200 Grms. Die letztere colossale Menge von mehr als 38 Pfund im Tage kann natürlich vom Gesunden nie abgesondert werden, allein es ist wichtig solche Maximalzahlen zu kennen, da man weiss, dass profuse Schweisssecretionen in Krankheiten oft recht lange anhalten. Nach *Favre's* Bestimmungen, der im Dampfbade während reichlichen Wassertrinkens in $1\frac{1}{2}$ Stunden bis 2560 Grms. Schweiss erhielt, würde jene Menge sogar noch um mehr als das doppelte (bis auf 80 Pfund!), steigen können. Unter der Wucht solcher Zahlen darf natürlich nur angenommen werden, dass ein derartiges Schwitzen nicht 24 Stunden hindurch dauern kann.

Bestandtheile des Schweisses. Der Schweiss enthält als Verunreinigung abgestossene Epidermisschüppchen, einzelne Talgzellen und Fettkügelchen aus den Talgdrüsen. Ein Theil der Fettkügelchen stammt indess sicher aus den Schweissdrüsen selbst her. Filtrirter Schweiss ist vollkommen klar, ungefärbt, von saurer Reaction und deutlich salzigem Geschmack. Nach längerer Secretionsdauer wird er, wie *Favre* und *Gillibert* für den Gesammtschweiss der ganzen Haut angaben, jedoch gleich alkalisch secernirt. Beim Stehen wird der saure Schweiss unter Ammoniakentwicklung alkalisch, eine Veränderung, die am schnellsten eintritt, wenn er stark mit Epidermis verunreinigt ist und daher auch auf der Haut, besonders in Falten derselben, leicht zu Stande kommt. Ohne diese Angaben controliren zu können, muss jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass der bei manchen Gesunden im Sommer oft tagelang ohne Unterbrechung von der Stirne fliessende sehr reine Schweiss constant sauer reagirt.

Der saure Schweiss bleibt beim Kochen klar, er enthält also kein Eiweiss. Die Angaben über einen eigenthümlichen darin enthaltenen Eiweisskörper beziehen sich entweder auf eine noch ganz unbekannte durch Alkohol in grossem Ueberschuss fällbare Substanz, oder auf nicht normale Schweisse. Der Gehalt des Schweisses an organischen Bestandtheilen ist gering; der Rückstand besteht überwiegend aus unverbrennlichen Salzen. Unter den ersteren sind gefunden Ameisensäure, Essigsäure und Harnstoff, während die letzteren aus Chloralkalien, Phosphaten und Sulphaten der Alkalien, und aus Erdphosphaten bestehen. Dampft man Schweiss unter Zusatz von etwas Soda zur Trockne ein, so zieht Alkohol aus dem Rückstande die Salze der Essigsäure und Ameisensäure sowie den Harnstoff aus. Der unlösliche Theil enthält noch organische auch stickstoffhaltige Substanz, die aber nicht näher untersucht ist.

Aus dem Rückstande der alkoholischen Lösung können durch Destillation mit Phosphorsäure Essigsäure und Ameisensäure gewonnen werden. Man weist die flüchtigen Säuren leicht nach, indem man das Destillat unter Zusatz von Soda eindampft, mit Alkohol extrahirt, und diese Lösung abdampft. Der Salzrückstand in Wasser gelöst reducirt Silbersalze und fällt aus Sublimatlösung Kalomel (Ameisensäure). Nach Zerstörung der Ameisensäure durch das Silbersalz ist in der Flüssigkeit die Essigsäure leicht kenntlich an der beim Kochen mit Eisenchlorid entstehenden voluminösen braunen Fällung. Die Gegenwart anderer flüchtiger Säuren, wie der Propionsäure und der Buttersäure ist weniger sicher dargethan. Buttersäure findet sich in zersetztem Schweisse immer, vielleicht aber auch im frischen Schweisse gewisser Drüsen (in der Achselhöhle z. B.). Ihr Auftreten bei der Zersetzung ist vielleicht einem Gehalte des Schweisses an Milchsäure zuzuschreiben, den *Favre*, der die grössten Schweissmengen untersuchte, hervorhebt, andere Untersucher aber bestreiten. Nach *Favre* soll der Schweiss auch eine eigenthümliche stickstoffhaltige Säure, die Schweisssäure enthalten. Der Geruch vieler Schweisse, besonders aber zersetzter, deutet auch auf einen Gehalt an andern flüchtigen Säuren (Capron-, Caprinsäure etc.).

Dass der Schweiss, wie er zur Untersuchung gelangt, auch Fett, Seifen, Fettsäuren und Cholesterin enthalten kann, erhellt aus der unvermeidlichen Beimischung von Hauttalg. Indess secerniren die Knäueldrüsen, wie schon bemerkt, an der Volarseite der Fingerspitzen z. B. auch unzweifelhaft Fett, die des äusseren Gehörganges im Ohrenschmalz daneben auch Cholesterin und eine eigenthümliche sehr bitter schmeckende Substanz.

Der Harnstoff des Schweisses wurde von *Favre* entdeckt, von *Picard*, *Funke*, *Lothar Meyer* bestätigt, während er von *Anselmino*, *Schottin* und *J. Ranke* nicht gefunden wurde. Da sich der Schweiss sehr rasch zersetzt, so wird es erklärlich, weshalb der Harnstoffgehalt oft übersehen wurde, und weshalb statt seiner Ammoniaksalze aufgeführt werden. Frischer Schweiss scheint keine Ammoniaksalze oder doch nur in sehr geringer Menge zu enthalten. 100 Grms. Schweiss genügen zum Nachweise des Harnstoffs. Vorsichtiges Abdampfen, Ausziehen mit Alkohol und Verdunsten liefern denselben in der Regel als krystallinischen Rückstand, der in Wasser gelöst sowohl mit Salpetersäure wie mit Oxalsäure die charakteristisch krystallisirenden Verbindungen des Harnstoffs bildet. Da nicht alle stickstoffhaltigen Substanzen des Schweisses in Alkohol löslich sind, so erhellt, dass der Harnstoff nicht der einzige Repräsentant derselben ist. Auch in der alkoholischen Lösung scheinen neben dem Harnstoffe noch andere Stickstoffträger enthalten zu sein, vielleicht Leucin. Nach *Favre's* Analyse von 14 Litres Schweiss enthielten 1000 Th.

Wasser	995,573
Harnstoff	0,044
Fette	0,013
Andere organische Stoffe an Kali gebunden	1,884
Na Cl.	2,230
Ka Cl.	0,244
Kalisulphat	0.011
Natron- und Erdphosphate	Spuren.

Hinsichtlich der quantitativen Zusammensetzung weichen die Angaben *Schottin's* und *Funke's* von diesen ab: Ersterer fand etwa 2 pCt. fester Bestandtheile, Letzterer als Mittel einer grossen Zahl von Analysen 1,180 pCt. mit 0,329 pCt. unorgonischer Stoffe. Abgesehen von der wechselnden Beschaffenheit des Schweisses je nach den Absonderungsbedingungen, ist die Zusammensetzung auch abhängig von der Secretionsdauer. So fand *Funke* bei demselben Individuum im Armschweisse bei 1,3 pCt. festen Bestandtheilen 0,40 pCt. Asche, im Schweisse derselben Extremität in einem anderen Falle bei gleichem Gehalte an festen Bestandtheilen nur 0,24 pCt. Asche. Der zuerst secernirte Schweiss ist stets der concentrirtere, obwohl die Secretmenge mit der Dauer des Schwitzens fortwährend abnimmt, eine Thatsache, welche nicht übereinstimmt mit den Erfahrungen an anderen Drüsen, wo die Concentration bei längerer Secretion zwar auch sinkt, aber nur dann, wenn zugleich die Menge des Secrets in der Zeiteinheit wächst.

Funke erhielt z. B. folgende Zahlen.

Stündliche Absonderung vom Unterarm.	Feste Bestandtheile.
47,961 Grms.	0,835 pCt.
36,410 »	0,824 »
30,200 »	0,835 »
17,684 »	1,171 »
5,986 »	1,060 »
4,379 »	1,696 »
3,420 »	2,559 »

Die Abnahme der festen Bestandtheile betrifft vorzugsweise die organischen.

Bei der unter Umständen sehr beträchtlichen Absonderung des Schweisses verdiente der Abgang einiger wichtiger Stoffwechselproducte des Thierkörpers durch denselben besonders da Beachtung, wo es auf die Bestimmung der Gesammtausscheidungen des Organismus ankommt. Schon die Epidermisschüppchen, die sich dem Schweisse beimengen, können 0,2—0,4 pCt. betragen, und bei einem Gehalte derselben von beinahe 12 pCt. Stickstoff ist der in dieser Form dem Körper verursachte Abgang von N nicht zu vernachlässigen. Noch mehr gilt dies für den Harnstoff, der nach *Funke's*

Untersuchungen ein Drittheil der organischen Schweissbestandtheile bildet. Demnach würden z. B. von einem Individuum in 1 Stunde 0,425 Grms. Harnstoff im Schweisse abgesondert werden können, und bei gleichmässiger Fortdauer des Schwitzens (215 Grms. pro Stunde) in 24 h. die enorme Menge von 10,2 Grms.

Das Erscheinen des Harnstoffs im Schweisse deutet auf eine den Nieren verwandte Thätigkeit der Knäueldrüsen, auf welche schon oben hingedeutet wurde, als der Abhängigkeit beider von der Wasserzufuhr gedacht wurde. In demselben Sinne muss auch die Erfahrung werthvoll erscheinen, dass der Schweiss, wie der Harn, bald sauer, bald alkalisch reagirt, und es leuchtet ein, wie wichtige Aufschlüsse Untersuchungen geben können, welche sich künstliche Veränderungen des Schweisses, nur in Betreff der Reaction, im Anschluss an die Beobachtungen über gleiche Veränderungen des Harns, z. B. bei wechselnder Nahrung, zur Aufgabe stellen.

Es sind in dieser Beziehung bereits manche Erfahrungen gesammelt, wenn auch nicht in der ausgesprochenen Absicht desselben Zieles, so die in Betreff des Uebertganges heterogener oder in Krankheiten gebildeter Substanzen in den Schweiss. Der Zucker z. B., der beim Diabetes fast in kein Secret ausser in den Harn übergeht, wurde im Schweisse gefunden (*Nasse*, *Bergeron* und *Lemattre*). Freilich ist das Eiweiss bei Albuminurie bisher im Schweisse vergeblich gesucht. Die Hippursäure, welche nach Benzoësäuregenuss ausschliesslich im Harn auftritt, findet sich dann auch im Schweisse (*H. Meissner*). Eingenommenes Iod geht zwar in den Schweiss über, aber nicht mit der Geschwindigkeit, wie z. B. in den Speichel; auch hierin verhält sich das Nierensecret analog.

Nach *Bergeron* und *Lemattre* soll nach dem Gebrauche von Quecksilberiodid das Iod nur mit dem Harn entleert werden, und das Quecksilber als Sublimat im Schweisse, nach arsensaurem Eisenoxyd, das Metall im Harn, die Arsensäure an Alkali gebunden im Schweisse.

Krankhafte Schweisse zeichnen sich häufig durch intensiv alkalische Reaction aus, andere, wie in der Arthritis, durch ungewöhnlich saure Reaction. Im Schweisse der Arthritiker findet sich Harnsäure. Die Schweisse Urämischer, besonders im Choleratyphoïd, sind sehr reich an Harnstoff, so dass sich in manchen Fällen während der Verdunstung ein schleierartiger Ueberzug auf die Epidermis lagert, der aus krystallisirtem Harnstoff besteht. (*Schottin*). Die Krystalle sind als reifartiger Beschlag zuweilen besonders schön an der Haargrenze der Stirn und an den Augenbrauen zu sehen.

Oft ist das Auftreten von Pigmenten im Schweisse beobachtet. Eigenthümliche Chromogene fehlen auch dem normalen Schweisse nicht. So beobachtete *Schottin* an seinem Schweisse beim Abdampfen eine rosenrothe Färbung, die durch Oxalsäure grün wurde. Ob im Icterus einer der Gallenfarbstoffe in den Schweiss übergehe, ist noch nicht sicher constatirt. Die Wäsche

der Kranken zeigt zwar häufig gelbe Flecken, allein es ist zweifelhaft, ob diese nicht von den gelben durch den Schweiss extrahirten Epidermisschuppen herrühren. Die zuweilen beobachteten blauen Schweisse entstehen vielleicht in derselben Weise, wie der blaue Eiter, nämlich durch niedere Organismen (Vibrionen), was um so mehr zu vermuthen ist, als *Schwarzenbach* gefunden, dass der blaue Schweiss eines Menschen allmählich grün, durch Säuren roth, mit Alkalien wieder blau oder grün, und bei der schliesslichen Zersetzung gelb wurde, ganz so wie es vom blauen Eiter bekannt ist. Diese Reactionen deuten auf das von *Fordos* im blauen Eiter gefundene Pyocyanin und die daraus entstehende Pyoxanthose. Schwarze Schweisse sollen zuweilen in der Umgebung der Augen vorkommen, Täuschungen durch Simulation oder durch braun werdende Thränenflüssigkeit wurden jedoch bei dieser Angabe nicht genügend berücksichtigt.

Hautresorption.

Chemische Zusammensetzung und mechanische Anordnung der Epidermiszellen vereinigen sich der Oberhaut die Eigenschaften eines höchst zweckmässigen Panzers zu ertheilen. Alle Epidermis ist nicht nur im Ganzen sehr fest und zähe, sondern ihre einzelnen Schüppchen sind auch so innig unter einander verkittet, dass ausser den Drüsenöffnungen keine sichtbaren Poren vorkommen.

Obwohl die Oberhaut gegen Wasser dampf und andere Gase nicht dicht hält, vielmehr zur Gasdiffusion durchaus geschickt scheint, so lässt doch die von der Leiche abgezogene Epidermis nach den Versuchen *Krause's* kein tropfbar flüssiges Wasser hindurch, wofür sie vielmehr auch bei bedeutendem Drucke etwa so impermeabel ist, wie Kautschuk. Von dem Kautschuk und ähnlichen Stoffen, Harzen, Firnissen u. dgl., unterscheidet sie sich jedoch darin sehr wesentlich, dass sie Quellungswasser aufnehmen und somit von einer Seite gekommenes Wasser auf der andern wieder abgeben kann, wenn es dort durch geeignete Mittel, Aufstreuen leicht löslicher Salze z. B., entzogen wird. Die Impermeabilität kann deshalb im Leben wohl verhindern, dass Lösungen aus dem Corium oder aus den Papillen der Cutis auf die Oberfläche gelangen; besonderer Prüfung bleibt es aber vorbehalten, ob nicht umgekehrt Lösungen von aussen nach innen übertreten, ob also eine Hautresorption existirt oder nicht.

Bei Versuchen über Hautresorption sind die durch Drüsenöffnungen bedingten grösseren Poren zu berücksichtigen. Wenn auch die korkzieherförmigen Ausführungsgänge der Knäueldrüsen bei jedem Drucke auf die Haut zusammengepresst werden müssen, und die der Talgdrüsen der fettigen Füllung wegen sich nicht mit Wasser benetzen, so kommen hier doch beide in

Frage, weil man in Rücksicht auf praktisch-medicinische Zwecke die Hautresorption oft in Anspruch zu nehmen pflegt, während die Knäueldrüsengänge unter dem Secretionsdrucke von Schweiss gefüllt und klaffend sind (im warmen Bade), oder indem man mit Fett gemischte Substanzen, die an den Oeffnungen der Talgdrüsen haften können, einreibt.

Auszuschliessen bei der Frage über die Resorption durch die Epidermis sind zunächst alle Versuche, die vorzugsweise auf das Einpressen fester oder gelöster Stoffe gerichtet sind. Aus den Wirkungon des eingeriebenen Quecksilbers wissen wir, dass das Metall in den Körper übergeht. *Voit* hat das Factum noch direct constatirt, indem er zeigte, dass nach Einreibungen grauer Salbe auf den noch warmen Arm eines Hingerichteten kleine mikroskopisch erkennbare Quecksilberkügelchen in den Drüsengängen, spärlich auch im Corium angetroffen werden. Ebenso ist durch *M. Rosenthal's* Versuche festgestellt, dass reine Iodkaliumsalbe nach gehöriger Verreibung auf der Haut iodhaltigen Harn und Speichel erzeugen. *Zülzer* fand ferner, dass Quecksilber und Iodblei, auf der lebenden Epidermis verrieben, nach dem Abheben der Stelle mittelst eines Vesicans auf ihrer untern Fläche erschienen.

Ueber die Resorption aus dem kalten oder warmen Bade sind die Ansichten getheilt, selbst jetzt noch nach Beobachtung aller denkbaren Vorsichtmassregeln, wie Vermeidung flüchtiger durch die Lungen oder die Haut in Gasform eindringender Stoffe, Verschluss der Harnröhre, des Anus etc. Auf die positiven wie auf die negativen Resultate über blosse Wasserresorption, soweit sie durch Wägen des Körpers vor und nach dem Bade festgestellt werden, ist wenig Gewicht zu legen, weil die Quantitäten des Quellungswassers in der Epidermis an sich nur gering sein können, und weil etwaige Aufnahmen durch Wasserausgabe in den Lungen etc. leicht ausgeglichen sein, angebliche Zunahmen auch von unvollkommener Abtrocknung nach dem Bade herrühren konnten. *Lehmann, Kletzinsky, Funke, Braune, Parisot* weisen die Resorption von im Bade gelöstem Iodkalium oder Ferrocyankalium unbedingt ab, während *Willemin* das Gegentheil behauptet und *M. Rosenthal* wenigstens für die Resorption des Iodkaliums eintritt. Hinsichtlich der letztern Versuche ist besonders zu bemerken, dass Harnröhren- und Aftermündung sorgfältig verschlossen wurden, und dass im Bade nach dem Versuche kein freies Iod nachweisbar war. Bei diesen Widersprüchen muss entweder ein wirklicher Versuchsfehler vorliegen (Rissigkeit, irgend welche schwer controlirbare Verletzungen der Epidermis), oder die jeweilige Secretion der Schweissdrüsen mag die Widersprüche lösen.

In nicht wässerigen Medien, wie in Alkohol, Aether, Terpentin, Chloroform gelöste Substanzen sollen zu anderen Resultaten führen; indess fand *Braune* nach einem Fussbade in Iodlösung kein Iod im Harn, wenn die Verdunstung des Iods und damit seine Aufnahme durch die Lungen mittelst einer auf die Wanne gegossenen Oelschicht verhindert wurde. Nach *Parisot*

dagegen bewirkt eine Chloroformlösung des Atropins auf die Stirn applicirt in drei Minuten Pupillenerweiterung. Wie grosses praktisches Interesse auch die Frage hinsichtlich der genannten Flüssigkeiten, z. B. des Terpentinöls, des Crotonöls u. s. w. haben mag, so geben Versuche mit diesen Substanzen doch keinerlei Aufschluss für den eben erörterten Zweck, weil bei allen diesen Stoffen zunächst ihr die Haut selbst verändernder Einfluss zu untersuchen ist.

Aus allen über die Hautresorption vorliegenden Thatsachen geht vornehmlich die Bestätigung der alten Erfahrung hervor, dass wir mit unserer Haut ungestraft giftige Körper berühren können, welche unter dieselbe oder auf andere Stellen des Körpers gebracht das Leben bedrohen würden.

Die Hautathmung.

Die Haut giebt ausser festen und flüssigen Stoffen auch gasförmige an dio Aussenwelt ab. Diese Abgabe der Letztern ist geknüpft an oine gleichzeitige Aufnahme, ein Vorgang, der als Hautrespiration, im Gegensatze zu der durch Lungen, Kiemen und Tracheen vermittelten, auch Perspiration genannt wird.

Dass eine Aufnahme von Gasen durch die Haut stattfinde, wird leicht bewiesen, indem man Thiere mit Ausschluss des Kopfes in ein Gefäss setzt, das giftige Gase wie Kohlenoxyd oder gasförmige Blausäure enthält. Selbst bei vollkommener Abhaltung der Gase von den Lungen mittelst eines luftdichten, das Gefäss bedeckenden und den Kopf des Thieres durchlassenden Kautschukkragens tritt dann der Tod ein unter den für jene Gifte charakteristischen Erscheinungen.

Als sichere Gasausscheidungen der Haut sind erkannt Wasser und Kohlensäure.

Schon zur Zeit *Lavoisier's* wurde von *Séguin* festgestellt, dass der Körper durch die Haut mehr abgiebt, als aufnimmt, und dass der Verlust vorzugsweise aus Wasser besteht, gegen welchen der durch Kohlensäure verursachte, wie spätere Untersucher fanden, kaum in Betracht kommt. *Séguin* bestimmte nämlich in einer fast über ein Jahr ausgedehnten Versuchsreihe den Gewichtsverlust, den er durch Haut und Lungen erlitt, dann den Verlust nach Umhüllung seines ganzen Körpers mit einem impermeabeln Mantel, der nur eine Oeffnung zum Athmen durch Nase und Mund hatte, und berechnete aus der Differenz der Verluste den der Haut. Seine Versuche stellten demnach auch zuerst das Verhältniss der Verluste durch die Lunge und die Haut fest. Im Minimum wurden in der Minute durch die Haut verloren 0,361 Grms., als mittlere Grösse 0,637 Grms., im Maximum 1,132 Grms. In 24 Stunden beträgt der Verlust nach diesen Versuchen im Mittel 801,21 Grms., nämlich das Doppelte des durch die Lunge verlorenen. Nach *Valentin* sollen sich jedoch Lungenverlust und Hautverlust nur wie 2 : 3 verhalten.

Die Ausscheidung der Kohlensäure durch die Haut wurde zuerst von *Abernethy* bewiesen, dann von *Scharling* gemessen, indem er die Atmosphäre untersuchte, welche durch einen Kasten gesogen war, in welchem er sich selbst befand, während er mittelst einer Maske die Lungenathmung nach aussen unterhielt. *Regnault* und *Reiset* stellten Versuche an Hunden nach der *Scharling*'schen Methode und nach der *Séguin*'schen an, jedoch so, dass aus der Luft im Kautschukmantel die CO_2 gleich durch Kali absorbirt wurde. Die Kohlensäureausscheidung erwies sich als sehr gering, beim Hunde in 8 Stunden schwankend zwischen 16—83 Cub. Cent. Die Veränderung, welche die Atmosphäre während der gleichen Zeit im Perspirationsraume erlitten, ist folgende: Atmosphäre: O 20,81. — N 79,15. — CO_2 0,04. — Perspirationsluft: O 20,76. — N 78,97. — CO_2 0,27. Demnach war unter der Voraussetzung, dass weder Stickstoff ausgeschieden noch aufgenommen worden, Sauerstoff durch die Haut resorbirt und für gleiche Volumina aufgenommenen Sauerstoffs gleiche Volumina CO_2 abgeschieden. Setzt man die Menge der durch die Lungen ausgeschiedenen CO_2 = 1, so scheidet der Mensch nach *Scharling* durch die Haut 0,0089—0,0102 aus, nach *Gerlach* = 0,0108. *Gerlach's* Versuche, welche an beschränkten Hautstellen nach *Séguin's* Methode mit stagnirender Luft angestellt wurden, ergaben hinsichtlich des Verhältnisses der ausgeschiedenen CO_2 zum absorbirten Sauerstoff andere Resultate als die von *Regnault* und *Reiset*, der Art, dass schon eine beträchtliche Ausscheidung von Stickstoff hätte erfolgen müssen, falls die procentische Sauerstoffabnahme in der auf die Haut gehefteten, luftdichten Blase nicht auf Resorption von O beruht haben würde. Nach *Gerlach* ist der Gasaustausch durch die Haut beim Menschen grösser als beim Pferde, beim Hunde am geringsten. Muskelbewegung befördert ihn so sehr, dass er in ¾ Stunden die Höhe erreicht, welche er während der Ruhe in 24 Stunden besitzt. Wurden z. B. in der Ruhe für 100 Th. verschwundenen Sauerstoffs 207 bis 322 CO_2 gefunden, so betrug die Letztere während der Bewegung 610.

Bei dem geringen Gewichtsverluste, welchen der Körper durch die Haut mittels der CO_2-Ausscheidung erleidet, wird es klar, dass der Hauptverlust in der Wasserabgabe besteht. Wir sind indess besonders für den Menschen durchaus nicht im Stande anzugeben, wie viel davon auf Rechnung des Schweisswassers und wie viel auf die eigentliche Perspiration gasförmigen Wassers zu schieben sei, denn wenn auch der Versuch an angeblich nicht schwitzenden Individuen angestellt wird, so bleibt doch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die Haut nur deshalb nicht tropft, weil sich gerade so viel Wasser mit dem Schweisse auf die Oberfläche ergiesst, als unter den gegebenen Umständen wieder abdunstet. Da man weiss, dass der Gesammtverlust an Wasser durch die Haut bei trockner und bewegter Luft erheblich steigt, so ist indess das Factum einer wahren Perspiration von Wassergas, unabhängig von verdunstendem Schweisswasser, dessen

Absonderungsgrösse sich schwerlich in diesem Falle ändern wird, nicht zu bezweifeln.

Wie unvollkommen unsere Erfahrungen über die Perspiration noch sein mögen, so lassen sie doch kaum den Gedanken aufkommen, dass die Haut sich am Respirationsacte sehr wesentlich mitbetheilige, da der Körper in den Nieren über Organe verfügt, welche die etwa unterdrückte Abgabe von 1 Litre Perspirationswasser in 24 Stunden leicht übernehmen können, und da die Lungen die geringe Sauerstoffabsorption und CO_2-Abgabe der Haut reichlich übercompensiren dürften. Dennoch ist die Permeabilität der Haut für Gase ein Erforderniss zur Erhaltung des Lebens; wird sie auch nur theilweise unterdrückt durch Ueberziehen mit einem Firniss, so sterben die Thiere in kurzer Zeit; ebenso der Mensch, wenn ausgedehnte Hautflächen z. B. durch Verbrennungen nur oberflächlich geschrumpft sind. Aus diesen seit lange bekannten Thatsachen haben schon die älteren Aerzte den Schluss gezogen, dass durch die Haut etwas exspirirt werde, das als Perspirabile retentum nachtheilig wirken müsse. Pferde sollen nach *Bernard* am Leben bleiben, wenn ihre ganze Haut gefirnisst wird und nur ein kleines Fenster offen bleibt; nach *Edenhuizen* sterben dagegen Kaninchen schon, wenn eine Körperhälfte bestrichen worden, nach einigen Tagen, und nur wenn weniger als ein Sechstel der Körperoberfläche gefirnisst worden, können sie am Leben erhalten werden. Der Grund dieser Erscheinungen ist unklar: das Perspirabile retentum noch nicht gefunden. Sicher sterben die Thiere dabei nicht an Erstickung, denn der Leichenbefund ist ein anderer: alle inneren Organe zeigen eine höchst auffallende Hyperämie, die bestrichenen Hautstellen werden ödematös, und enthalten Krystalle von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia (*Edenhuizen*); in den meisten serösen Höhlen finden sich starke seröse Ergüsse und im Harn tritt Eiweiss auf, zuweilen auch Zucker. *Edenhuizen* beobachtete, dass die Thiere an den unbestrichenen Stellen Ammoniak abdunsteten, allein bei der nachweislich sehr geringen Menge des vom Körper (bei Ausschluss Ammoniak liefernder Zersetzungen im Pelze) direct gelieferten Ammoniaks, und bei dem Sectionsbefunde wird man schwerlich die Todesursache in einer Ammoniaemie suchen dürfen. Die Erscheinungen, welche die Thiere während des Absterbens zeigen, deuten ferner so wenig hierauf, wie auf Asphyxie; man beobachtet nur starke Abkühlung und Abhängigkeit der Lebensdauer von der Temperatur, in der Weise selbst, dass niedere äussere Temperatur den Tod beschleunigt, höhere ihn verzögert. (*Valentin*, *Schiff*.) Wie wenig man berechtigt ist, den Tod gefirnisster Thiere gerade auf die erzeugte Impermeabilität ihrer Haut zu schieben, und wie viel näher es liegt, directe schädliche Wirkungen der Bedeckungsmethoden, z. B. in den durch die unvermeidliche Schrumpfung des Organs eingeleiteten Ernährungsstörungen anzunehmen, beweist der Versuch an Fröschen. Nach den vielfach bestätigten Erfahrungen von *Donders* bleiben Frösche mit unterbundenen Lungen sehr lange am Leben,

wie vermuthet wird, weil sie überwiegend durch die Haut athmen. Wälzt man einen solchen Frosch in Pulver von arabischem Gummi, so stirbt er bald, wie man sagt, an Erstickung, bringt man ihn aber unter Quecksilber, so stirbt er nicht: das Gummi muss also einen schädlichen Process in seiner Haut bewirkt haben, woran er in einigen Tagen stirbt, da er bei wirklich vollkommen aufgehobener Respiration und Perspiration ohne Gummiwirkung im Quecksilber noch lange lebensfähig gefunden wird.

Die Lungen.

Zum Baue der Lunge vereinigen sich: Bindegewebe, elastische Fasern, Knorpeln, glatte Muskelfasern, Nervenröhren, Blut- und Lymphgefässe, Platten- und Flimmerepithel. Demnach enthält das Lungengewebe die chemischen Baustoffe dieser Gewebe, nämlich Eiweisskörper, Collagen, Chondrigen, Protagon, Elastin, Mucin. Ausser diesen sind durch die Lungenanalyse noch gefunden: Harnsäure, Taurin, Leucin und Inosit (*Cloëtta*), von welchen namentlich das Taurin in der Ochsenlunge in so grosser Menge auftritt, dass man dasselbe schwerlich den spärlichen glatten Muskelfasern, die überdies nur an den Bronchien vorkommen, zuschreiben kann. Es liegen keine Gründe vor, in den Lungenbläschen ein specifisches Gewebe als Grundsubstanz anzunehmen, so dass man gezwungen ist, die von *Cloëtta* gefundenen Lungenstoffe in dem chemisch noch ungenügend bekannten zwiefachen Epithel oder in den Capillaren zu suchen. Künftige Untersuchungen über die Bestandtheile anderer Epithelien von Schleimhäuten, besonders des Flimmerepithels, dann des Blutgefässepithels und der Capillarwände, die sich in so grosser Menge am Baue der Lunge betheiligen, müssen lehren, ob dieses Organ, namentlich sein Epithel, specifische chemische Zusammensetzung besitzt oder nicht. Das Vorkommen von etwas Leucin, das *Radziejewski* auch für die ganz frische Lunge bestätigte, deutet auf Uebereinstimmung mit dem Epithel der Drüsenschläuche in den Speicheldrüsen. In den Bronchien sind solche mucipare Drüsen bekannt. Ihr Secret ist es, das durch Husten ausgeworfen werden kann, und welches an mucinhaltigen Zellen reich ist.

Im Fötus ist der ganze Binnenraum der Bronchien und Lungenbläschen während langer Zeit gefüllt mit kleinen sehr Glycogen-reichen Zellen, welche durch Pressen der fötalen Lunge als milchweisse Flüssigkeit entleert werden. Eine solche Lunge mit Iod behandelt zeigt das ganze zukünftige Luftcanalsystem wie injicirt von schön rothbraunem Iodglycogen. In der Lunge des gesunden Erwachsenen findet sich nie Glycogen; es tritt dor taber auf nach manchen pathologischen Processen, besonders reichlich bei frischen Pneumonien.

Pigmente der Lunge. Die constante schwarze Pigmentirung der Lungen erwachsener Menschen hat seit lange Interesse erregen müssen, da die Lungen des Neugeborenen und der meisten Thiere bekanntlich keine farbigen Einlagerungen zeigen. Das Pigment findet sich im interstitiellen Bindegewebe der Lungen, oft auch in den Zellen der Bronchialdrüsen in Form kleiner Körnchen oder sehr feiner Splitter und Spiesse, Gebilde, welche sämmtlich auch in pathologischen Sputis entleert werden können. Das chemische Verhalten und die Zusammensetzung des Lungenschwarzes ist ein sehr wechselndes und bei der unvollkommenen Kenntniss der schwarzen thierischen Pigmente überhaupt wird es schwer, eine Übereinstimmung mit diesen nachzuweisen. Nach den Analysen von *Borow* enthält das schwarze Pigment der Chorioïdea, das als constantes und normales animalisches Schwarz zum Ausgange der Vergleichung zu wählen ist, C 54 — H 5,3 — N 10,1 — O 30 — Asche 0,6 pCt. Dasselbe ist in Alkohol, in Aether und in Säuren unlöslich, scheint sich aber in heisser Kalilauge zu lösen und wird durch Einleiten von Chlor in dieselbe, auch durch Kochen mit Säuren und chlorsaurem Kali entfärbt. Gleiches Verhalten zeigt das sogenannte Melanin melanotischer Geschwülste, dessen Entstehung durch eine allmählich fortschreitende Zersetzung des Hämoglobins nach *Virchow's* und *Hoppe's* Vorgange allgemein angenommen wird, eine Auffassung, welche nicht nur in der durch histologische Thatsachen festgestellten Untergangsweise der rothen Blutkörperchen, sondern auch in dem öfter beobachteten Eisengehalte der Melaninasche eine Stütze findet. Alle Untersucher des Lungenschwarzes erkannten in demselben nun einen höheren Kohlenstoffgehalt, ja *Hoppe* fand darin einmal bis 76 pCt. C. Häufig zeigt das Pigment ferner eine Resistenz gegen chemische Agentien, welche den Gedanken erwecken mussten, dass es kein Product des menschlichen Körpers, sondern von aussen mit der Athemluft eingedrungene Kohle des Staubes und des Rauches sei. Unleugbar giebt es Lungenpigmente pathologischen Ursprungs, welche nicht zu dieser Annahme nöthigen, so das Bilirubin nach Extravasaten, endlich manche wirklich schwarze punctförmige Massen, welche wenigstens in mikroskopischen Stückchen des Gewebes mit Kalilauge und Chlor behandelt, Entfärbung erkennen lassen, und darum für Melanin oder doch für ein vom Organismus gebildetes Pigment zu halten sind, aber man wird andrerseits nie im Stande sein, das aus grösseren Lungenstücken gewonnene Pigment durch jenes Mittel vollständig zu entfärben. Demnach dürfte das Lungenschwarz in den meisten Fällen sehr gemischter Natur sein, sehr häufig Melanin enthalten, und immer zugleich eingeathmete Kohle, welche eben jene Resistenz gegen die genannten Agentien besitzt. Seit *L. Traube* im Lungengewebe eines Kohlenträgers unter den feinen schwarzen Splittern Bruchstücke vegetabilischer Kohle an den noch wohl erhaltenen Tüpfelcanälen der Pflanzenzellen unzweifelhaft erkannte, ist die Möglichkeit des Eindringens der Kohle mit der Athemluft nicht mehr zu bestreiten, und

darauf dürfte es denn auch beruhen, dass nur der erwachsene Mensch ausser einigen Thieren, welche mit ihm im Hause und im Zimmer leben, pigmentirte Lungen besitzen. Kaninchen und junge Hunde hat man endlich durch den Aufenthalt in Kohlenstaub oder in Russ erfüllter Luft dem Menschen hierin ähnlich machen können. Unter Berücksichtigung der Verunreinigungen, welchen die Lunge durch den Eintritt staubiger Luft ausgesetzt ist, wird es auch verständlich, dass die Lungenasche bis 17,3 pCt. Kieselsäure (Sand), bei Steinarbeitern selbst mehr als 20 pCt. enthalten kann, während die Kinderlunge ganz frei von Kieselsäure ist. (*Kussmaul, C. W. Schmidt.*)

Pathologisch veränderte Lungen sind oft untersucht. In einem Falle sog. Anämie fand *Neukomm* darin viel Leucin und Tyrosin, bei Morbus Brightii Spuren von Harnstoff und Oxalsäure; nach Extravasaten wurden auch Bilirubinkrystalle und andere Producte der Zersetzung des Hämoglobins (Hämatin) gefunden, bei käsiger Pneumonie und in Tuberkeln Cholesterin in grosser Menge. Da auch Echinococcen in der Lunge vorkommen können, so finden sich darin zuweilen deren Hyalinmembranen und die Stoffe der Echinococcenflüssigkeit, Bernsteinsäure etc.

Zum Verständniss der auffälligsten Function der Lungen, nämlich des Respirationsprocesses, trägt die Lungenchemie in ihrer heutigen Unvollkommenheit nicht bei; eine in dieser Rücksicht viel gesuchte Lungensäure ist bis jetzt nicht gefunden und kann auch im freien Zustande nicht vorkommen, weil frische Lungen und deren Saft immer alkalisch reagiren.

Die Lunge bildet, wie die functionell verwandten Kiemen, einen Apparat, durch welchen die Gase der Atmosphäre in ausgiebige Beziehung treten mit denen des Blutes. Den Austausch mit den atmosphärischen Gasen und mit denen des Blutes nennen wir die äussere Respiration im Gegensatz zur inneren Respiration oder Gewebeathmung, welche jedweden Gaswechsel zwischen Flüssigkeiten und Geweben des Körpers bezeichnet, und dessen schon oben in der Blut- und Gewebschemie gedacht wurde.

Die Athmung.

Lungenathmung.

Die Lunge kann betrachtet werden wie eine Drüse, deren Ausführungsgänge statt des flüssigen Secretes ein gasförmiges führen. Da diese elastische Drüse mit ihren durch die Knorpel offen erhaltenen Bronchien in dem Thoraxraume angebracht ist, dessen Volumen sich durch die Athembewegungen vergrössert und verkleinert, so kann die Atmosphäre bis zu den absondernden Oberflächen dringen, und dieser Umstand bewirkt die doppelte Function der Lunge: sie stösst nicht nur Gase aus, sondern sie resorbirt auch Antheile der Atmosphäre. Die Exspirationsluft untersuchen heisst darum zugleich die Veränderungen der Atmosphäre in der Lunge studiren. Demnach

haben alle Untersuchungen über Respiration auszugehen von der Kenntniss der Atmosphäre. Die zweite Aufgabe besteht in der Untersuchung der exspirirten Luft, die dritte endlich in der der Gase des arteriellen und venösen Lungenblutes.

Die Atmosphäre ist eine einfache Mischung von Stickstoff und Sauerstoff, Wasserdampf und Kohlensäure: 100 Vol. Luft enthalten im Mittel N 78,492 — O 20,627 — HO 0,840 — CO_2 0,041 Vol. ausserdem Spuren von Ammoniaknitrat und -nitrit. Die trockne Atmosphäre enthält in Volumen pCt. O 20,9— 21,0 — N 78,9 — 79,0 — CO_2 0,030 — 0,032 (*Boussingault*) 0,03 — 0,05 (*de Saussure*). Der Wassergehalt wechselt bekanntlich sehr. Beim Einathmen dringt die Mischung der atmosphärischen Gase unter dem jeweiligen barometrischen Drucke in die Lunge, wo sie mit dem nicht exspirirten Reste der vorigen Athemperiode zusammentrifft um sich damit nach den Gesetzen der Gasdiffusion zu mischen. Dieser Gasaustausch zwischen der Atmosphäre und der Lungenluft bildet das erste Stadium für die Respiration, während das zweite und wichtigste erst in dem Austausche zwischen Lungenluft und Blutgasen liegt. Demnach müsste man ausser der Kenntniss der Atmosphäre auch noch die der Lungenluft besitzen. Die Letztere ist vorläufig unbekannt. Man kann zwar einen grossen Theil der Lungenluft gemischt mit der der Bronchien entleeren, wenn man den Thoraxraum eröffnet, so dass die Lunge in Folge ihrer Elasticität den Rest, welcher nach der Exspiration noch zurückgeblieben, durch die Trachea ausstösst; allein ein grosser Theil kann nicht einmal durch Pressen der Lunge entleert werden, da der Alveoleninhalt wegen des ventilartigen Baues der Infundibula zurückgehalten werden muss. Auf diesen Antheil, als denjenigen, welcher in Austausch tritt mit den Gasen des Lungencapillarenblutes, kommt es bei der Respirationslehre besonders an, und gerade diesen kennen wir nicht. Er würde sich vielleicht gewinnen lassen durch Zerschneiden und Zerquetschen der Lunge unter Quecksilber. Da dies bis jetzt nicht geschehen, so hat man die Zusammensetzung der Alveolenluft indirect zu erschliessen gesucht.

Augenscheinlich kann die Alveolenluft nicht die Zusammensetzung der Atmosphäre haben, sie muss reicher sein als diese an Wasserdampf und an CO_2 und ärmer an O, und wegen der langsamen Diffusion der CO_2 kann auch die auspressbare Lungenluft, welche vorzugsweise die der feinsten Bronchien ist, und von welcher wir, wie von der Gesammtexspirationsluft, dieselben Abweichungen gegenüber der Atmosphäre kennen, kein Bild von der Alveolenluft geben.

Die Exspirationsluft ist das Resultat der Blutathmung und der Gasdiffusion zwischen allen Schichten der Luftcanäle von den Lungenalveolen bis zur Mund- und Nasenöffnung gerechnet. Ihr Volum ist grösser, als das bei der Inspiration vorher in die Lunge gelangte; sie ist wärmer, Wasser- und CO_2-reicher, aber O-ärmer als die Atmosphäre. Nach dem Abkühlen auf die

Atmosphärentemperatur ist das Volum der Exspirationsluft um $^1/_{40}$—$^1/_{50}$ kleiner als das inspirirte. Die Volumzunahme beruht also nur auf der Zumischung von Wasserdampf, womit sie für ihre Temperatur in der Regel vollkommen gesättigt ist. Der Kohlensäuregehalt nimmt in der Lunge ungefähr um das 100fache zu, der Sauerstoffgehalt um das 5fache ab, so dass das exspirirte CO_2-Volum etwa $^1/_4$—$^1/_5$ vom verschwundenen O beträgt. Enthielt die geathmete Atmosphäre in 100 Vol.:

O 20,81 — N 79,15 — CO_2 0,04,

so enthält die Exspirationsluft in 100 Vol.

O 16,03 — N 79,55 — CO_2 4,38.

Der Stickstoffgehalt erleidet keine wesentliche Veränderung.

Diese Angaben gelten für die Athmung des Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen, d. h. bei 19 Zügen in der Minute für eine einmalige Inspiration aus freier Luft und Exspiration in ein Quecksilbergasometer unter atmosphärischem Druck. Um aus solchen Zahlen einen Schluss auf die absoluten Quantitäten der Gase ziehen zu können, wird es nöthig, das absolute Volumen der in- und exspirirten Luft zu kennen. Dasselbe ist abhängig von der Grösse des Menschen und seiner Lunge und schwankt darum erheblich. Nach einer tiefen Inspiration im Stehen werden durch möglichst vollkommene Exspiration 2—4$^1/_2$ Litres Luft wieder ausgehaucht. Man nennt dies die vitale Lungencapacität, ohne Rücksicht auf den nicht exspirirbaren Rest, welcher noch 1—2 Litres beträgt und selbst mehr, wenn die durch Drücken und Zerquetschen der Lunge in der Leiche noch zu gewinnende Luft mit hinzugerechnet wird. Bei gewöhnlicher unbefangener Athmung wird indess nie die sog. vitale Capacität ganz in Anspruch genommen, da bei einmaliger Athmung in der Regel nur 170—700 Cub. Cent., im Mittel etwa $^1/_2$ Litre Luft exspirirt werden. Bei 19 Athemzügen in der Minute beträgt demnach das exspirirte Gasvolum 9500 Cub. Cent., und ein erwachsener Mann nimmt in einer Stunde etwa 23 Litres O = 34 Grms. auf, wofür er 20 Litres CO_2 = 40 Grms. entleert.

Da die Gasdiffusion in den Luftcanälen keine momentane sein kann, so ist die zuerst exspirirte Luft nicht der zuletzt ausströmenden gleich: die erstere ist O-reicher und CO_2-ärmer, als die letztere. Theilt man die Exspirationsluft in 2 Hälften, so enthält die erste 3,72, die letzte 5,44 Vol. Proc. CO_2 bei einem Gehalte von 4,48 Proc. CO_2 in der ganzen Exspirationsluft. (*Vierordt.*) Erst nach 40 Sec. (*Vierordt*), nach *Stefan* sogar erst nach 100 Sec. tritt in dieser Beziehung soweit Ausgleichung ein, dass alle hintereinander aufgefangenen Luftantheile bei der Analyse keine Differenzen mehr erkennen lassen. Der CO_2-Gehalt ist dann aber bedeutend höher als bei normaler Athmung, nämlich = 7,57 Vol. Proc., so dass ein Schluss hieraus auf die Zusammensetzung normaler Alveolenluft unstatthaft wird; die Zahl von 7,57

Vol. Proc. CO_2 kann vielmehr nur das Maximum des CO_2–Gehaltes der Alveolenluft im Leben andeuten.

Aus diesen Thatsachen ergiebt sich unmittelbar zugleich, dass eine Verminderung der Athemfrequenz die O–Aufnahme und die CO_2–Abgabe steigern müssen. Nach *Vierordt's* genauen Untersuchungen kann dies indess durch schnelles Athmen übercompensirt werden, indem der relative CO_2–Gehalt der Exspirationsluft wohl sinkt, der absolute aber steigt. *Vierordt* fand:

bei einer Athemfrequenz von	in 1 Exspiration ausgeschiedene CO_2 in Cub. Cent.	in 1 Minute exspirirte CO_2 in Cub. Cent.
1	28,5	171
12	20,5	246
24	16,5	396
48	14,5	696
96	13,5	1296.

Nicht allein die Zeit des Verweilens der Luft in der Lunge beeinflusst die Ausathmung der CO_2, sondern auch die Menge, d. h. in ein grösseres Volum eingeathmeter Atmosphäre geht mehr CO_2 über, als in ein kleines. Nach tiefen Athemzügen ist deshalb der relative CO_2–Gehalt der Exspirationsluft wohl vermindert, der absolute aber vergrössert. *Vierordt* fand bei einer Athemfrequenz von 12 Zügen in der Minute:

In während 1 Minute exspirirter Luft.	CO_2 in Vol. pCt. der Exspirationsluft.	absolute CO_2 in 1 Minute.
Cub Cent.	Cub. Cent.	Cub. Cent.
3000	5,4	162
6000	4,5	270
12000	4,0	480
24000	3,4	816.

Die exspirirte Luft ist bei einigermassen langsamem Athmen für ihre Temperatur vollständig mit Wasserdampf gesättigt, was nach *Valentin* auch bei der grössten Athembewegung der Fall ist, während *Moleschott* in diesem Falle kaum halb so viel Wasser fand, als die Luft aufzunehmen vermochte. Nach *Valentin* soll das Gewicht des Wasserdampfes in der Exspirationsluft sich mindern, wenn die Zahl der Züge 6 in der Minute überschreitet, und zwar wahrscheinlich in dem Maasse, als die Temperatur sinkt. Bei gewöhnlichem Athmen werden von erwachsenen jungen Männern etwa 540 Grms. Wasser in 24 Stunden durch die Lungen ausgehaucht, eine Summe, von welcher jedoch die des in der Atmosphäre enthaltenen Wasserdampfes abzuziehen ist.

Die Temperatur der Exspirationsluft ist nur wenig abhängig von der der Atmosphäre, weil die Ausgleichung mit der Bluttemperatur sehr rasch erfolgt. *Valentin* fand bei — 6,3° C. Lufttemperatur die der Exspirationsluft = + 29,8° C., bei + 19,5° C. L.–T. die E.–L.–T. = 37,25° C., bei + 41,9° C. L.–T. die E.–L.–T. = + 38,1° C.

In der Exspirationsluft ist auch etwas Ammoniak enthalten (*Thiry*), dessen Menge jedoch so gering ist, dass es des *Nessler*'schen Reagens zum Nachweise bedarf. Dieses Ammoniak entstammt der Lunge selbst und nicht, wie man einwenden könnte, NH_3-bildenden Vorgängen in der Mundhöhle, da es auch in der aus der Trachea von Thieren direct ausströmenden Luft gefunden wird.

Chemie der Athmung.

Welche Veränderungen der Gasgehalt des Blutes während der Respiration erleidet, wurde soeben gezeigt: Die Unterschiede zwischen dem Blute des rechten und des linken Herzens (Vgl. S. 227 u. 239) geben darüber bündigen Aufschluss, der noch dahin zu vervollständigen ist, dass, wie *Bischoff* und *G. Liebig* zuerst gefunden, das arterielle Blut der Lungenvene stets kühler ist, als das venöse der Lungenarterie. Demgemäss ist das Blut des rechten Herzens wärmer, als das des linken, eine Differenz, welche ihren Grund in der Wärmeabgabe des Blutes an die Exspirationsluft findet.

Da wir künstlich durch Einleiten von atmosphärischer Luft in venöses Blut aus diesem arterielles erzeugen können, so scheint der Chemismus der Respiration auf den ersten Blick sehr einfach: das Blut würde sich darnach nicht anders in der Lunge verändern, als wenn es ohne zwischengeschobenes Gewebe nur die Wände der mit Luft gefüllten Alveolen berieselte. Hier ist indessen zweierlei zu bedenken, nämlich 1) dass das Blut in den Alveolen nicht in Gasaustausch tritt mit der Atmosphäre, sondern mit der ohne Zweifel viel CO_2-reicheren Alveolenluft, und 2) dass Unterschiede nicht im Gasgehalte, aber in Betreff der chemischen Vertheilung der Gase zwischen künstlichem und natürlichem arteriellem Blute uns höchst wahrscheinlich bei der jetzigen Methode der Blutgasgewinnung verborgen bleiben. Bei der Lehre von den Blutgasen wurde schon gezeigt, dass aus dem venösen Blute die CO_2 nach dem Schütteln mit Luft, ganz so wie aus dem natürlichen arteriellen, weit leichter ins Vacuum entweicht, mit andern Worten aus dem Zustande chemischer Bindung in den freien, einfach absorbirten übergeht, als vor der Behandlung mit atmosphärischem Sauerstoff. Allein dieser Process erfolgt erst dann, wenn der Sauerstoff des Blutes schon fast ganz durch die ersten Pumpenzüge entfernt ist. Anders liegt die Sache in der Lunge: hier entweicht die CO_2, und zwar solche, welche zuvor chemisch gebunden war, nach der Umwandlung in freie CO_2, in die Alveolen hinein, während der O vom Blute aufgenommen wird. Wir können zwar durch Schütteln des venösen Blutes mit Luft einen Theil seiner CO_2 wirklich austreiben, aber dieser Antheil ist gering und betrifft namentlich nicht den, welcher bei der physiologischen Respiration in die Lunge entweicht. Nicht eher kann man behaupten, dass das Lungengewebe ohne Einfluss sei bei der Athmung, als bis gezeigt worden, dass die Blutgase sich vollkommen gleich verhalten in zwei

Proben des rechten und des linken Herzinhaltes, von welchen die erstere mit einer Luft geschüttelt worden, welche die Zusammensetzung der Alveolenluft besitzt. Die Schwierigkeiten, welche sich diesem genau vergleichend vorzunehmenden Versuche entgegenstellen, sind vor der Hand unüberwindlich.

Nach der Voraussetzung, dass der Respirationschemismus eine einfache Folge des Verhaltens der atmosphärischen Gase zum Blute sei, wird der Sauerstoff unabhängig vom Drucke durch das Hämoglobin, welches sich chemisch mit ihm verbindet, in das Lungenblut aufgenommen, während die CO_2 so lange aus dem Blute entweicht, bis ihr Partiardruck durch Anhäufung in der Lungenluft sich mit der CO_2-Spannung im Blute ins Gleichgewicht gesetzt. Das Entweichen der CO_2 würde demnach nicht anders geschehen, als mittelst der wegen ihres geringen CO_2-Gehaltes wie ein Vacuum wirkenden Atmosphäre. Hier ist indess zu beachten, dass das Blut in der Lunge, wie man sich ausdrücken kann, niemals vollkommen arteriell wird, d. h. niemals soviel O aufnimmt, dass es nicht durch Schütteln mit Luft noch O zu absorbiren vermöchte, dass es andrerseits aber hinsichtlich des CO_2-Verlustes in der Lunge weit mehr die venöse Beschaffenheit verliert, als dies bei nahezu vollständiger künstlicher Sättigung mit Sauerstoff erreichbar ist. Dieser Umstand, zusammengehalten mit dem wahrscheinlich meist unterschätzten CO_2-Gehalte der Alveolenluft, ist es, welcher die Mitbetheiligung des Lungengewebes am Athmungsprocesse sehr wahrscheinlich macht. Die Hypothese würde dann dahin lauten, dass das Lungengewebe im Stande sein müsse, chemische Verbindungen der CO_2 im Blute zu zerlegen.

Von besonderem Werthe für die Erkenntniss des Respirationschemismus sind Versuche über das Athmen in geschlossenen Räumen. Der einfachste Fall dieser Art besteht in der Erstickung durch Verschluss der Trachea. Nach *W. Müller's*, *Setschenow's* und *Schöffer's* Untersuchungen steigt dabei der CO_2-Gehalt der Lungenluft auf 9,04—15 pCt., also weit höher, als er jemals in einem Luftraume, welcher mit venösem Blute geschüttelt worden, gefunden werden kann. Das Factum scheint abermals anzudeuten, dass das Lungengewebe Einfluss auf die Austreibung der CO_2 aus dem Blute habe.

Die Lungenluft nach der Erstickung ist, wie *W. Müller* gefunden, zugleich vollkommen ihres Sauerstoffs beraubt, sie besteht ausschliesslich aus Stickstoff und CO_2.

Durch die Lunge kann nicht allein O, sondern auch CO_2 in das Blut übergehen. Schon *Legallois* beobachtete, dass Thiere in einer Atmosphäre, welche mehr als 21 pCt. CO_2 enthielt, weniger CO_2 exspirirten, als sie aufnahmen. *W. Müller* zeigte endlich, dass Kaninchen beim Athmen von reinem O nicht nur diesen vollkommen zehren, sondern auch die dafür ausgeschiedene CO_2, so dass unter Umständen der Athemraum durch das Thier vollständig verzehrt wurde. Dieser Fall tritt ein, wenn das Athemvolumen klein, beim Kaninchen etwa = 150—250 Cub. Cent. ist, und wenn

vorher durch längeres Athmen von reinem O aller N aus der Lunge entfernt worden. Unter Erhaltung des atmosphärischen Druckes in der beweglichen Gasometerglocke, verschwindet deren Inhalt dann allmählich vollkommen, indem im Anfange der O vom Blute aufgenommen und dafür CO_2 ausgeschieden wird. Sobald dann die CO_2 sich soweit in dem O-Reste anhäuft, dass ihr Partiardruck im Gasometer und im Blute gleich sind, hört die weitere Ausscheidung aus dem Letzteren auf, und da zu dieser Zeit noch O in der Glocke vorhanden ist, welcher weiter absorbirt wird und das Leben erhält, so bewegt sich die CO_2 rückwärts vom Athmungsraume zur Lunge, bis endlich der letzte Rest beider Gase von dem Thiere absorbirt worden ist. Wird der Versuch mit einem grösseren Athmungsraume angestellt, so stirbt das Thier unter den Erscheinungen einer durch die CO_2 bewirkten Narcose, in dem Momente, wo es etwas mehr als die Hälfte seines eigenen Volumens CO_2 absorbirt hat. Zu dieser Zeit findet sich in der Glocke noch ein bedeutender Rest nicht absorbirten Sauerstoffs, dessen procentische Menge viel höher ist, als der der Atmosphäre. Der Tod erfolgt in solchen Fällen nicht durch eigentliche Erstickung (Sauerstoffmangel), sondern durch CO_2-Vergiftung.

Will man daher den Sauerstoffgehalt kennen lernen, welcher zur Erhaltung des Lebens und des normalen Zustandes erforderlich ist, so muss die exspirirte CO_2 entweder durch Kali absorbirt werden (*Regnault* und *Reiset*), oder man muss die Thiere durch besondere Flüssigkeitsventile athmen lassen, (*W. Müller*), welche die Exspirationsluft fortlenken und nur der künstlichen zu untersuchenden Gasmischung den Eintritt in die Lungen gestatten. *Regnault* und *Reiset* fanden so, dass die Thiere bei 4—5 pCt. O dem Erstickungstode kaum entgingen, und dass das Athmen schon bei etwas weniger als 10 pCt. O beschwerlich wurde. *W. Müller* fand mittelst seiner Methode, dass die Athmung bei 14,8 pCt. O noch normal bleibt, und dass bei 4 pCt. O schon Erstickung eintritt. 7,5 pCt. O erzeugten deutlich Dyspnoe. *J. Rosenthal* hat endlich das interessante Factum entdeckt, dass Thiere bei übermässiger künstlicher Zufuhr von Sauerstoff zu den Lungen apnoisch werden, d. h. ganz aufhören zu athmen. Ein gewisser Sauerstoffmangel ist also stets erforderlich um überhaupt die Antriebe zur Athembewegung zu erhalten.

Nächst den eben erläuterten Einflüssen der Lüftung ist die CO_2-Abscheidung aus der Lunge noch von manchen anderen Umständen abhängig, nämlich von der Temperatur, vielleicht von der Geschwindigkeit und dem Drucke des Blutstroms, endlich und vornehmlich von der Quantität der CO_2 im venösen Blute der Lungenarterie.

Für Thiere und Menschen ist festgestellt, dass mit der Erniedrigung der Temperatur mehr CO_2 abgeschieden wird, ein Factum, das nicht wohl anders begreiflich wird, als unter der Annahme einer beschleunigten Gasdiffusion aus dem stets gleichwarmen Blute in die kältere Lungenluft. Für diese Erklärung spricht besonders das entgegengesetzte Verhalten bei Thieren mit

inconstanter Bluttemperatur: Frösche bilden bei hoher Temperatur mehr CO_2 (*Moleschott*). Die Zunahme der CO_2-Ausscheidung bei niederer Lufttemperatur war schon *Lavoisier* und *Séguin* bekannt, sie wurde von *Letellier* bestätigt und von *Vierordt* genauer ermittelt. Der Letztere fand als Mittelzahlen aus grösseren Versuchsreihen Folgendes:

Mittel in der Minute.	Mittlere Lufttemperatur.		Unterschiede.
	8°,47 C.	19°,40 C.	
Pulsschläge	72,93	71,29	1,64
Athemzüge	12,16	11,57	0,59
Ausgeathmetes Luftvolum.	6672 CC.	6106 CC.	656
Ausgeathmete CO_2	299,3 „	257,8 „	41,5
CO_2 der Exspirationsluft in Procenten	4,28	4,0	0,28

In welcher Weise sich die CO_2-Abscheidung, Alles übrige gleichgesetzt, nach der Geschwindigkeit und dem Drucke des Blutstroms ändert, ist noch nicht untersucht.

Kein Umstand kann von so entscheidendem Einflusse sowohl auf die Sauerstoffabsorption, als auf die CO_2-Ausscheidung in der Lunge sein, wie der Gasgehalt des die Lunge durchströmenden Blutes. Je reicher das Blut an CO_2 ist, desto mehr muss es in die CO_2-arme Atmosphäre abgeben, je sauerstoffärmer es ist, desto mehr O muss es der Lungenluft entziehen. In der Lehre vom Blute wurde schon auseinandergesetzt, dass der Gasgehalt des Blutes abhängig ist von dem Zustande der Gewebe, welche es durchströmt. Die Zusammensetzung der Exspirationsluft muss deshalb auch von den Zuständen des gesammten Körpers, von seiner Ernährung, der Thätigkeit seiner Organe abhängig sein, mit einem Worte, der Ausdruck sein für die ganze Gewebeathmung.

So lange der Körper lebt, bildet er CO_2. Hungern setzt zwar die Ausscheidung beträchtlich herab, aber die CO_2-Exspiration dauert allmählich sinkend bis zum letzten Athemzuge fort (*C. Schmidt*). Bei gleichmässiger das Körpergewicht constant erhaltender Nahrung ist auch die Ausscheidung der Kohlensäure eine gleichmässige, sodass in Zeiträumen von 24 Stunden, trotz der innerhalb derselben erheblichen Schwankungen, die Tagesquantität gleich bleibt. Dieselbe beträgt im Mittel aus vielen Versuchen für einen erwachsenen Mann nach *Vierordt* 770,88 Grms. CO_2, bei einem durchschnittlichen Procentgehalte der Exspirationsluft von 3,4—6,2 pCt. CO_2. Die tägliche Mittelzahl steigt etwas bei sehr kohlenstoffreicher Nahrung, besonders bei vegetabilischer Kost, und sinkt etwas bei fetthaltiger Fleischkost, woraus in Uebereinstimmung mit den Erfahrungen über die entsprechend wechselnde Zusammensetzung des Harns zu schliessen ist, dass von der stickstoffarmen Nahrung der grösste Theil des Kohlenstoffs in Form von CO_2 durch die Lunge wieder entfernt wird, während das stickstoffreiche Eiweiss der Fleischkost

seinen Kohlenstoff zum Theil noch in der Form von Harnstoff, Harnsäure etc. durch die Nieren abgiebt. Nach *Vierordt*, *Proust* und *E. Smith* wird die CO_2-Ausscheidung durch alkoholische Getränke und durch einzelne Reizmittel (Thee) etwas herabgesetzt. Innerhalb des Tages steigt und sinkt die CO_2-Ausscheidung bei gleichen äusseren Bedingungen in bestimmter Weise, nach *Vierordt*, wie folgt:

	Frühstück.				Mittagessen.						
Beobachtungsstunde.	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7
In 1 Min. ausgeathmete CO_2 in Cub. Cent.	261	251	276	241	276	291	276	261	251	236	226
Exspirationsluft einer Min. in Cub. Cent.	5050	6250	6150	5550	6250	6750	6350	6150	6050	5850	5450
Pulsschläge in 1 Minute.	73	69	69	69	81	83	81	77	75	75	73

Becher versuchte aus dem Procentgehalt der Exspirationsluft an CO_2 den des Blutes unter verschiedenen Ernährungsbedingungen und zu den einzelnen Tageszeiten zu bestimmen, indem er von der Voraussetzung ausging, dass beide Grössen sich entsprechen, wenn die Luft nach einer tiefen Inspiration 40 Sec. lang in der Lunge zurückgehalten wird. Er fand, dass das tägliche Mittel des CO_2-Gehaltes an Hungertagen niedriger ist, als an Tagen, wo gegessen wurde, und dass die Differenz um so grösser wurde, je länger das Hungern dauerte. Die stündlichste Differenz wurde am auffallendsten, als nach mehrtägigem Hungern wieder in gewohnter Weise Nahrung genossen wurde. Morgens nach dem Aufstehen war der CO_2-Gehalt sehr bedeutend, sank dann bis 11^h, stieg wieder bis 3^h, wo sie ihr Maximum erreichte und sank dann wieder bis zum Abend. Nach 46stündigem Hungern enthielt die Lungenluft 5,9 pCt. CO_2, 2 Stunden später, als inzwischen ein Mittagessen eingenommen war, stieg der Gehalt auf 8,2 pCt. Bei allem Interesse, das diese Angaben haben, lassen sie bei der jetzigen Kenntniss der Blutgase natürlich den directen Schluss auf diese nicht zu.

Nach anhaltender Muskelbewegung steigt das Minutenmittel der CO_2-Ausscheidung beträchtlich (*Scharling*) und erhält sich so noch stundenlang (*Vierordt*), wobei jedoch Zahl und Tiefe der Athemzüge wie bekannt ebenfalls zunehmen. Erst *E. Smith* zeigte, in welchem Grade die CO_2-Bildung und ihre Ausscheidung aus der Lunge durch Muskelarbeit wächst. Er bediente sich bei seinen Versuchen eines portativen Spirometers, das die Menge der ausgeathmeten Luft anzeigte, und nach dem Trocknen durch Schwefelsäure die CO_2 an ein mit Kali gefülltes Kammersystem abgab, sodass dieselbe gewogen werden konnte. Im Mittel bestimmte *Smith* die von einem Manne

täglich exspirirte CO_2 zu 7,144 Unzen. Im Schlafe betrug die CO_2 etwa die Hälfte vom Tagesmittel, bei längerem Hungern in 24^h nur 5,9 Unzen. Wurden in der Stunde 2—3 engl. Meilen gegangen, so stieg die CO_2-Abscheidung um das 1,8—2,6fache, wenn die bei ruhigem Liegen im Wachen exspirirte stündliche $CO_2 = 1$ gesetzt wird.

Im weitesten Maasse bestätigt und mit vollkommeneren Methoden nachgewiesen wurde die Steigerung der CO_2-Ausscheidung während der Muskelarbeit, ihr Sinken während der Ruhe von *Sczelkow* unter Mitwirkung und Leitung von *C. Ludwig.* Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt, welche mit beiden Nasenlöchern durch *Müller*'sche Ventile athmeten, so dass die Exspirationsluft gesondert gemessen und analysirt werden konnte. Während der Versuchsdauer gelang es zugleich die Zahl und damit auch die Tiefe der Athemzüge constant zu erhalten. Mittelst dieses Verfahrens wurde zunächst festgestellt, welchen Einfluss die Entziehung des Blutstromes in einem grossen Muskelgebiete auf die CO_2-Ausscheidung besitzt, indem durch eine ohne operativen Eingriff an die Aorta unterhalb des Abganges der Nierenarterien angelegte Klemme die ganze Musculatur des Beckens und der hinteren Extremitäten ausgeschaltet wurde. Die in 1 Minute ausgehauchte CO_2 betrug in Cub. Cent.

	Nr.	vor der Aortencompression.	während der Aortencompression.
Ruhig liegende Thiere	1	11,603	9,811 und 9,362
	2	11,621	14,791
	3	7,105	6,366
Im Vordertheile sehr unruhiges Thier	4	9,774	19,678

Der pro Minute eingenommene Sauerstoff in Cub. Cent.

Nr.	vor der Aortencompression. O.	$\frac{CO_2}{O}$	während der Aortencompression. O.	$\frac{CO_2}{O}$
1	13,829	0,839	19,660 und 13,638	0,499 und 0,687
3	12,263	0,579	13,057	0,488
4	15,891	0,645	18,740	1,050

Bei den bewegungslos gebliebenen Thieren war im Allgemeinen nicht allein die CO_2-Ausscheidung durch die Aortencompression vermindert, sondern vornehmlich der Quotient $\frac{CO_2}{O}$ gesunken. Nur bei dem unruhigen, mit seinen Vordermuskeln arbeitenden Thiere zeigte sich dagegen $\frac{CO_2}{O}$ vergrössert über die Einheit, so dass also mehr O in Form von CO_2 ausgeschieden, als eingenommen wurde. Durch eine zweite Reihe ebenso ausgeführter Versuche, bei welchen die Muskeln der hintern Extremitäten mit Inductionsschlägen tetanisirt wurden, zeigte dann *Sczelkow*, dass nicht allein während der Muskelarbeit mehr CO_2 ausgeschieden wird, sondern dass zugleich für 1 Vol. eingeathmeten Sauerstoffs mehr CO_2 austritt, so dass der Quotient $\frac{CO_2}{O}$ in der Regel über Eins steigt.

Gefunden wurde z. B.

		Minuten.	Athemzüge.	In 1 Minute. CO_2 in Cub. Cent.	In 1 Minute. O in Cub. Cent.	$\frac{CO_2}{O}$
1.	Ruhe . .	7,6	92	4,97	12,29	0,404
	Tetanus .	6,5	82	13,69	12,11	1,13
2.	Ruhe . .	9,2	80	7,85	12,76	0,615
	Tetanus .	8,1	107	17,62	19,02	0,927
3.	Ruhe . .	9,6	82	10,58	14,13	0,749
	Tetanus .	7,1	104	19,25	18,80	1,024
4.	Ruhe . .	9,2	110	6,99	17,47	0,400
	Tetanus .	5,1	130	19,61	30,35	0,646

Diese wichtigen Beobachtungen stellen vor allen Dingen fest, dass während der Muskelruhe oft für den inspirirten O unerwartet wenig CO_2 ausgeschieden wird, nämlich auf 100 Vol. O häufig weniger als 40 Vol. CO_2. Da alle organischen Körper bei vollständiger Oxydation mehr als 40 Vol. CO_2 auf 100 Vol. des zur Verbrennung benutzten O liefern müssen, so folgt, dass in der Muskelruhe offenbar ein Theil des eingeathmeten O im Körper des Thieres aufgespeichert werden muss, wahrscheinlich in Form von Producten unvollständiger Oxydation. Beginnen hierauf die Muskeln zu arbeiten, so wird dieser Theil des O in Form von CO_2 abgegeben, zunächst von der Muskelfaser an das Blut, dann von diesem an die Lungenluft. Wie vollkommen diese Anschauung der Wahrheit entspricht, geht aus den schon beim Blute mitgetheilten Beobachtungen *Sczelkow's* hervor, nach welchen das Blut im ruhenden Muskel weit mehr O abgiebt, als es an CO_2 aufnimmt, während das Venenblut des arbeitenden Muskels umgekehrt weit mehr CO_2 abführt, als dem an den Muskel aus der Arterie zugeführten O entspricht. Bei dieser Uebereinstimmung der Blutanalyse mit der der Athemgase wird es auch klar, dass in der Ruhe nicht etwa vom Organismus fertige CO_2 zurückgehalten wird, die sich bei nachfolgender Bewegung erst in die Lunge entleert, sondern dass in der That die CO_2-Bildung im Muskelgewebe erst bei der Arbeit in dem Maasse beginnt, dass der zuvor aufgespeicherte O mit ihr wieder in die Aussenwelt zurückkehrt.

An diesen Thatsachen wird Nichts geändert durch eine neuere Untersuchung der Athemgase von *Kowalewsky*, welcher zu dem Schlusse geneigt ist, dass die CO_2 als solche fertig gebildet, während der Muskelruhe im Körper des Thieres zurückgehalten oder absorbirt werde, weil er den $\frac{CO_2}{O}$ Quotienten meist zwischen 0,4—0,5 schwankend fand, denn bei diesen Untersuchungen gelang trotz der sehr eleganten Methode die Erhaltung der constanten Athemfrequenz nicht. Der Schwerpunct der *Sczelkow*'schen Beweisführung liegt eben in der Uebereinstimmung der Athem- und Blutanalyse, welche durch keine Argumentation wegzudemonstriren ist.

Anhang. Im Wasser lebende durch Haut und Kiemen athmende Thiere sind auf die vom Wasser absorbirten Gase der Atmosphäre angewiesen, also auf eine Gasmischung, welche von der der Luft wesentlich abweicht. In Folge des geringeren Absorptionscoëfficienten des Stickstoffs für Wasser, und des grösseren Coëfficienten des Sauerstoffs, besteht die vom Wasser absorbirte Luft aus 34,9 Vol. pCt. O und nur 65,1 Vol. pCt. N. Die absolute Menge dieser Gasmischung ist indess bekanntlich abhängig vom Drucke und daher wird es begreiflich, dass Fische in hochgelegenen Gebirgsseen nicht leben können, und überhaupt schon unter Drücken, welche die Lungenathmer noch recht gut ertragen, weil die directe Gasabsorption des Blutes in Folge chemischer Processe geschieht, zu Grunde gehen. Die Kiemenathmung ist noch nicht genauer untersucht worden; allem Anscheine nach dürfte das Studium der Athmung bei den Fischen jedoch zu manchen überraschenden Ergebnissen oder wenigstens zur Aufklärung der merkwürdigen Befunde führen, welche *A. Moreau* über den Gasgehalt der Schwimmblase mitgetheilt hat. Die Luft in der Schwimmblase von *Cyprinus Tinca* enthielt durchschnittlich 8 pCt. O, 2—3 pCt. CO_2 und etwa 90 pCt. N. Nach einmaliger Entleerung der Luft durch Umsetzen des Fisches in den Recipienten der Luftpumpe, oder bei Fischen, deren Blase keinen Ausführungsgang besitzt, mittelst eines Trocart's, füllt sich die Schwimmblase allmählich wieder mit Gas an, das nun merkwürdiger Weise in den ersten Tagen bis 82 pCt. O enthalten kann. Gleichzeitig findet sich in der Blase eine stark eiweisshaltige Flüssigkeit mit Fetzen von Pseudomembranen. Längere Zeit nach der Entleerung der Blase ist dieselbe dagegen mit dem normalen Gasgemische gefüllt: bei erstickten Fischen enthält dasselbe gar keinen O, sondern nur CO_2 und N.

Gesammtathmung.

Zu längeren Versuchsreihen über Athmung eignen sich die meisten Methoden der isolirten Auffangung des von den Lungen exspirirten Luftstromes nicht, weil die bis jetzt gebräuchlichen Apparate Beschwerden und Unregelmässigkeiten in den Athembewegungen erzeugen. Wo es daher nicht auf das Studium der Lungenfunction speciell abgesehen ist, sondern auf das des äusseren Gaswechsels überhaupt, ist die Untersuchung der Gesammtathmung durch Lungen und Haut vorzuziehen. Die Gesammtathmung muss nothwendig bekannt sein bei allen Untersuchungen, welche den ganzen Gaswechsel berühren, besonders bei denen, welche Bedeutung und Zusammenhang der äusseren Athmung mit der inneren, der Gewebeathmung, festzustellen bezwecken.

Um alle Gase, welche ein Thier während längerer Zeit abscheidet und die gleichzeitige Sauerstoffaufnahme zu bestimmen, brachte man zuerst die Thiere einfach in einen hermetisch schliessenden Recipienten, dessen Luft

dann untersucht wurde, wenn sich die ersten Zeichen der Erstickung einstellten. Diese von *Berthollet* und von *Legallois* befolgte Methode gestattet keine Schlüsse auf die normale Gesammtathmung, weil dieselbe nur anfangs in atmosphärischer Luft, später aber in einer CO_2–reichen und O–armen Gasmischung vor sich geht. Von den Methoden welche diese Uebelstände vermeiden, heben wir hier die beiden jetzt gebräuchlichen hervor. Die erste ist die von *Regnault* und *Reiset*. Sie führt in den hermetisch schliessenden Athemraum nach Bedürfniss unter Wasserdruck reines Sauerstoffgas zu, und entfernt durch ein Kalilauge enthaltendes Pumpwerk die sich bildende CO_2 aus allen Schichten des Athemraumes, unter gleichzeitiger Zurückführung des unverbrauchten O und N. Nach beendetem Versuche wird die exspirirte CO_2 in der Kalilauge, der Verbrauch von O, an dem Verluste des ursprünglich gemessenen O–Volumens bestimmt. Die Analyse der im ganzen Apparate noch befindlichen Gase ergiebt zugleich eine etwaige Veränderung des N–Gehaltes, welcher vor dem Einbringen des Thieres in den Athemraum bekannt war.

Die zweite, neuere Methode wurde von *Pettenkofer* und *Voit* benutzt, und ist bis jetzt allein auch für den Menschen anwendbar. Der Athemraum besteht in einem Zimmer aus vernietetem Eisenblech, welches nicht vollkommen zu schliessen braucht. Durch dasselbe wird von einer mit Dampfkraft getriebenen Pumpe Luft gesogen, die durch eine ofenartige Thür in das Zimmer eintritt, und durch eine grosse Gasuhr wieder austritt. Die Gasuhr giebt das Volumen der durchgesogenen Luft an. Soll die Exspirationsluft untersucht werden, so werden mittelst einer dem grossen Pumpwerke parallel gehenden kleineren Pumpe gleiche Bruchtheile der Gase des Abzugsrohres und der äusseren Luft gesammelt und analysirt. Durch Berechnung des erhaltenen Resultats auf das von der Gasuhr angegebene Volumen wird die Gesammtmenge des während der Versuchsdauer absorbirten Sauerstoffs und der dafür ausgeschiedenen CO_2 gefunden.

Die Gase der Gesammtexspiration bestehen nach Abzug der inspirirten Atmosphäre aus Kohlensäure, Wasserdampf, Wasserstoff, Spuren von Ammoniak und Kohlenwasserstoff. *Regnault* und *Reiset* fanden gewöhnlich auch Stickstoff. Wie der Lungengaswechsel wird nach diesen Beobachtungen auch der Gesammtgaswechsel beeinflusst von der Nahrung. Beim Hungern soll Stickstoff aufgenommen werden, wogegen weniger O absorbirt und weniger CO_2 ausgehaucht wird. Fleischnahrung soll die Stickstoffausscheidung befördern, Brodnahrung sie herabsetzen. In der ausgeschiedenen CO_2 finden sich nach Brodnahrung 0,9, nach Fleisch 0,7, nach fettreicher Kost nur 0,6 des aufgenommenen Sauerstoffs wieder. Die Mengen des aufgenommenen O und der abgeschiedenen CO_2 steigen im Allgemeinen mit der Vermehrung der Nahrung und der Zunahme des Körpergewichts, jedoch bilden kleinere Säugethiere im Verhältniss zu ihrem Körpergewicht unverhältnissmässig viel mehr

CO_2 (*Erlach*). Durch Muskelbewegungen wird die CO_2-Ausscheidung bedeutend, bis zum 5fachen des mittleren Werthes gesteigert. Eine neuere im wesentlichen nach derselben Methode ausgeführte Untersuchung von *Reiset* an Hammeln, Kälbern, Schweinen, Truthühnern und Gänsen bestätigt die Ausscheidung von Wasserstoff, Kohlenwasserstoff und von Stickstoff. Die ersteren Gase, von denen auch *Pettenkofer* und *Voit* den Wasserstoff wieder fanden, entstammen ohne Zweifel den Gährungsprocessen im Darmcanale, über welche die Untersuchungen von *Planer* und *Ruge* (Vgl. S. 141 u. 156) schon hinreichenden Aufschluss gegeben haben. Hinsichtlich der Stickstoffausscheidung sind dagegen nach den neuesten Arbeiten von *Pettenkofer* und *Voit* und von *Henneberg* sehr zu beachtende Bedenken aufgeworfen.

Der Münchener Respirationsapparat ist zunächst in allen wesentlichen Einrichtungen vollkommener, als die früheren, man könnte gegen denselben nur das eine principielle Bedenken geltend machen, dass aus der Analyse kleiner Proben durch Multiplication auf die Zusammensetzung des colossalen zur Ventilation benutzten Luftquantums geschlossen werden muss. Allein *Pettenkofer* hat durch Prüfung des Apparates mittelst einer verbrennenden Stearinkerze gezeigt, dass seine Leistungen annähernd denen der Elementaranalyse gleich kommen. Der Fehler des nur durch den Verlust zu bestimmenden Sauerstoffs kann allein in Frage kommen; indess ist derselbe kaum grösser, als bei der von *Ludwig* und *Sczelkow* für die Lungenathmung befolgten Methode, nämlich etwa = 8—10 pCt. Gegen *Regnault's* und *Reiset's* Behauptung der Stickstoffexspiration machen *Pettenkofer* und *Voit* geltend, dass in dem französischen Apparate der Druck zeitweise negativ wurde, so dass das Eindringen atmosphärischen Stickstoffs bei den nie ganz zu beseitigenden Undichtigkeiten unvermeidlich sein musste.

Mit Hülfe des Respirationsapparats wurden nun für einen gesunden 28-jährigen Mann von 60 Kilo Gewicht an einem Ruhetage (die Arbeit bestand in Lesen und dem Putzen von Uhren), und bei mittlerer, gewöhnlicher Kost, folgende Werthe gefunden:

Tageszeit.	Ausscheidung von CO_2 durch Haut u. Lunge. Grms.	Ausscheidung von HO durch Haut u. Lunge. Grms.	Aufgenommener O.	Procente des inspirirten O in der CO_2.
Tag. 6h Morgens. — 6h Abends.	532,9	344,4	234,6	175
Nacht. 6h Abends. — 6h Morgens.	378,6	483,6	474,3	58
Summa in 24h.	911,5	828,0	708,9	94
Einige Tage später während der Mann bis zur Ermüdung arbeitete.				
Tag.	884,6	1094,8	294,8	218
Nacht.	399,6	947,3	659,7	44
Summa in 24h.	1284,2	2042,1	954,5	98

Da bei diesen Bestimmungen zugleich der Harnstoff, d. i. die Stickstoffausscheidung durch den Harn gemessen wurde, und ebenso die quantitative Zusammensetzung der Nahrung genau bekannt war, so bilden die Versuche zugleich die vollständigsten Angaben, welche bisher über den Gesammtstoffwechsel des Menschen aufgestellt wurden. Dieselben bestätigen zunächst die bedeutende Steigerung der O–Aufnahme und der CO_2–Abscheidung (*E Smith*) nach der Muskelarbeit, dann das enorme Ueberschreiten des $\frac{CO_2}{O}$ Quotienten über die Einheit, und das Sinken desselben unter die Einheit bei der Muskelruhe (*Ludwig* und *Sczelkow*), hier im Schlafe. Da der Quotient indess auch im Tage ohne ermüdende Muskelthätigkeit über die Einheit stieg, so schlossen *Pettenkofer* und *Voit*, gegenüber den schon von *Ludwig* und *Sczelkow* festgestellten Veränderungen des $\frac{CO_2}{O}$ Quotienten bei Muskelruhe und Arbeit, dass der wache Zustand allein, das blosse Aufnehmen sinnlicher Eindrücke, den mit O–Aufnahme und unverhältnissmässig grosser CO_2–Ausscheidung verbundenen Stoffwechsel, bewirken, und den oben genannten von *Kowalewski* besonders urgirten Bedenken gegenüber wurde a fortiori angenommen, dass der in der Ruhe (im Schlafe) aufgenommene O nicht sogleich zur Bildung von CO_2 verbraucht sein konnte, welche im Körper irgendwie gebunden zurückbliebe, sondern ganz wie *Ludwig* und *Sczelkow* schon hervorgehoben, dass der O erst zu Bildung unvollständigerer Oxydationsproducte diene, welche im Körper aufgespeichert bleiben, um beim Erwachen und vornehmlich bei beginnender Arbeit schliesslich ganz in CO_2 und HO zu zerfallen. Welchen Antheil an den gefundenen Stoffwechseldaten, die beim Wachen nur durch aufrechtes Stehen, Sitzen etc., kurz alle das Ermüdungsgefühl kaum erweckenden Muskelleistungen und welchen die der nervösen den Sinnesempfindungen dienenden Organe haben, können natürlich diese Untersuchungen nicht feststellen: man kann nur mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, dass auch die nervösen Organe, wenn auch vielleicht in geringem Maasse bei ihrer im Wachen gesteigerten Thätigkeit O verbrauchen und CO_2 abgeben und im Schlafe O in irgend einer Form mit aufspeichern helfen. Dass die grosse Menge des überschüssigen in der Nacht absorbirten Sauerstoffs nicht in Form fertiger CO_2 abgelagert oder absorbirt werden kann, ist natürlich nicht anzunehmen, aber es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob nicht ein Theil doch als CO_2 festgehalten wird, der möglicher Weise die Narcose (Schlaf) verursacht. Die narkotische Wirkung der CO_2 bei hinreichender O–Aufnahme ist bekannt, und man kann sich des Gedankens nicht erwehren, dass der normale Schlaf gleichfalls der chemischen Wirkung am Tage gebildeter Producte seine Entstehung verdanke.

Die Zurückhaltung der CO_2 im Körper, während des Schlafes, oder vielmehr die Gewichtzunahme durch aufgespeicherten O, sowie die rasche

Entleerung der CO_2 im Wachen sind schon früher von *Sacc* beobachtet an winterschlafenden Murmelthieren und von *Valentin*, sowie von *Regnault* und *Reiset* bestätigt. Von den Murmelthieren wird im Winterschlafe weniger CO_2 und HO ausgeschieden als sie O aufnehmen, sodass ihr Körpergewicht fortwährend steigt. Beim Erwachen tritt dann sogleich eine lebhafte Respiration ein, bei welcher nun in $1\frac{1}{2}$ Stunden soviel O aufgenommen wird, wie vorher in 76 Stunden.

Pettenkofer und *Voit* untersuchten auch die Tag- und Nachtrespiration zweier Kranken, bei einem Diabetiker und in einem Falle von Leukämie.

Das Resultat giebt die folgende Tabelle.

Tageszeit.	Durch Haut und Lunge ausgeschiedene CO_2 in Grms.	HO in Grms.	Aufgenommener O in Grms.	Procente des inspirirten O in der CO_2.
Diabetes.				
Tag	339,3	308,6	278,0	94
Nacht	300,0	302,7	294,2	74
Total.	639,3	611,3	394,5	84
Leukämie.				
Tag	480,9	322,1	346,2	101
Nacht	499,0	759,2	329,2	110
Total.	979,9	1081,3	675,4	105

Die Abweichungen von den Verhältnissen des Gesunden werden aus diesen Daten sogleich ersichtlich, besonders das Wegfallen der grossen Differenzen zwischen Tag und Nacht. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass der Leukämische sich überhaupt nur 6 Stunden der Nacht des Schlafes erfreute, und bei dem Diabetiker, dass er sehr matt war, also wahrscheinlich am Tage seinem Körper meist die bequemste Lage gab, so dass er möglichst wenig Muskelarbeit verrichtete. Die Gesammtrespiration des Diabetikers für den Zeitraum von 24^h lässt kaum eine Differenz gegenüber der des Gesunden erkennen, obwohl er in dieser Zeit 394,5 Grms. unverbrannten Zucker mit dem Harne ausschied. Der Patient nahm natürlich aber ungeheuer viel mehr Nahrung zu sich als ein Gesunder gleichen Gewichts und mit gleicher Respiration.

Bei den enormen von *Pettenkofer* und *Voit* in den ersten Versuchen am Gesunden gefundenen Differenzen zwischen den Procenten des inspirirten O in der Tag- und Nachtkohlensäure musste sich vor Allem die Frage aufwerfen, ob nicht noch andere Bedingungen als der blosse Wechsel von Schlaf und Wachen daran betheiligt seien. Diess ist, wie die folgende, die neueren Versuche von *Pettenkofer* und *Voit* wiedergebende Tabelle lehrt, in der That der Fall.

		Hunger.				Mittlere Kost.					Eiweiss-reiche Kost.		Stickstoff-lose Kost.		Morgens u. Abends gleich.	Mittl. Kost.
Nummer des Versuchs		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	XIII.	XIV.	XV.
Zeit		11.XII. 1866	13.XII. 1866	14.XII. 1866	22.XII. 1866	31.VII. 1866	18.XII. 1866	27.XII. 1866	3.VIII. 1866	20.XII. 1866	2. I. 1867	4. I. 1867	7. I. 1867	8. I. 1867	19.XII. 1866	30. I. 1867
Beschäftigung.		Ruhe	Nacht vor III.	Ruhe	Arbeit	Ruhe	Ruhe	Ruhe	Arbeit	Arbeit	Ruhe	Ruhe	Ruhe	Ruhe	Ruhe	Ruhe
Ausgeschiedene Kohlensäure.	Tag	427	—	379	930	533	539	527	885	828	580	596	508	522	484	396
	Nacht	312	360	316	257	379	404	403	400	306	423	442	331	—	451	290
	24 St.	736	—	695	1187	912	943	930	1285	1134	1003	1038	839	—	932	686
Ausgeathmetes Wasser.	Tag	444	—	463	1425	344	534	446	1095	1035	696	644	566	681	535	469
	Nacht	385	428	351	352	484	475	511	947	377	414	563	359	—	536	427
	24 St.	829	—	814	1777	828	1009	957	2042	1412	1110	1207	925	—	1071	896
Aufgenommener Sauerstoff.	Tag	450	—	420	922	235	469	418	295	795	632	566	523	551	397	379
	Nacht	330	339	323	150	474	450	449	660	211	218	310	285	—	453	215
	24 St.	780	—	743	1072	709	919	867	955	1006	850	876	808	—	850	594
Harnstoff im Harn.	Tag	15,9	—	14,4	11,9	21,5	17,8	19,2	20,1	18,9	23,2	31,3	16,5	13,7	18,5	20,0
	Nacht	10,9	14,7	11,9	13,1	15,7	17,6	18,0	16,2	18,4	32,6	38,4	11,2	—	20,3	18,6
	24 St.	26,8	—	26,3	25,0	37,2	35,4	37,2	36,3	37,3	55,8	69,7	27,7	—	38,8	38,6
O in CO_2 auf 100 eingeathm. Sauerstoff.	Tag	69	—	66	73	175	84	92	218	67	67	77	71	69	88	76
	Nacht	69	77	71	124	58	65	65	44	106	141	104	84	—	72	104
	24 St.	69	—	68	80	94	74	78	98	82	90	86	75	—	80	84

Die Zahlen zeigen, dass im Hungerzustande und wenn der Körper ruht, bei Tag und bei Nacht gleiche Procente des inspirirten Sauerstoffs in der CO_2 ausgeathmet werden können und dass ferner bei einer gleichmässig über 24^h vertheilten Ernährung durch Einnehmen der Mahlzeiten am Morgen und am Abend die Differenzen sehr gering werden. O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung sind also auch abhängig von der Ernährung: immer scheinen aber beide Vorgänge zeitlich ziemlich unabhängig von einander zu sein.

Seit den Zeiten der grossen *Lavoisier*'schen Entdeckungen ist die Auffassung des thierischen Respirationsprocesses als eines wahren Verbrennungsanges, besonders durch die Bemühungen *Liebig's* zum Gemeingute aller

denkenden Menschen geworden. Niemand zweifelt mehr daran, dass der eingeathmete Sauerstoff diese Verbrennung unterhält, dass wir mit der Nahrung Brennmaterial in die thierische Maschine einführen und dass diese es in Gestalt von Verbrennungsproducten durch die Excrete wieder zurückgiebt. Die genaue Kenntniss alles Zu- und Abgeführten wird uns also einen Einblick in die thierischen Verbrennungsvorgänge gestatten. Wenn der Sauerstoff, welchen der Organismus aufnimmt, genau bestimmt wird, ferner die Ausgaben an Kohlensäure, Wasser, Kohlenwasserstoff und Wasserstoff, endlich die Ausgabe an Stickstoff, Kohlenstoff, Wasserstoff und Salzen im Kothe und im Harn, so sind nach einer ebenfalls genauen elementaranalytischen Bestimmung aller mit der Nahrung eingeführten Elemente sämmtliche Daten vorhanden zur Aufstellung einer alles Hypothetischen entkleideten Stoffwechselbilanz für den thierischen Organismus. Derartige Versuche wurden zuerst ausgeführt von *Pettenkofer* und *Voit*. Nachdem ein Hund durch tägliche Fütterung mit 1500 Grms. Fleisch in so regelmässig ablaufende Ernährungsverhältnisse versetzt worden, dass er im Harn und Koth gerade so viel Stickstoff ausschied, als eingenommen, also in ein Stickstoffgleichgewicht gesetzt worden, wurde er in den Respirationsapparat gebracht. Im Mittel aus drei Versuchstagen betrug die tägliche Sauerstoffaufnahme 477,2 Grms., welche sammt den täglich gefressenen 1500 Grms. Fleisch = 187,8 Grms. C, 152,5 Grms. H, 51,0 Grms. N, 1069,2 Grms. O und 19,5 Grms. Salzen die tägliche Aufnahme bildeten. Als tägliche Ausgabe wurden 538,2 Grms. CO_2, 354,8 Grms. HO, 1,6 Grms. C_2H_4, 1,4 Grms. H in der Perspiration gefunden, und dazu die Bestandtheile des Harns und des Kothes. Hieraus ergiebt sich die folgende Bilanz:

	Tägliche Einnahme, 15 Grms. Fleisch + 477,2 Grms. O.	Tägliche Ausgabe im Harn, Koth und der Perspiration.
C	187,8	184,0
H	152,5	157,3
N	51,0	51,1
O	1566,4	1599,7
Salze	19,5	19,7
Summa.	1977,2 Grms.	2011,8 Grms.

Die Ausgaben überstiegen demnach im Tage die Einnahmen um 34.6 Grms., und zwar in Folge einer Mehrausgabe von H und O; im C dagegen findet sich ein Deficit von 3,8 Grms. Offenbar muss demnach während des Versuches das Gewicht des Thieres abgenommen haben, und da der verlorene H zum verlorenen O etwa in dem Verhältnisse steht, wie H und O im Wasser, so musste das Thier HO von seinem Leibe hergegeben haben. Der geringe Ansatz von C führt bei dem vollkommenen Gleichgewichte zwischen Aufnahme und Ausgabe aller übrigen Elemente, besonders des Stickstoffs, zu dem Schlusse, dass das Thier ein Zersetzungsproduct aus dem Eiweiss angesetzt habe, das kohlenstoffreicher und stickstoffärmer ist, als dieses, oder vielleicht gar keinen N enthält, z. B. Fett, Glycogen.

Die Harnausscheidung.

Die Nieren.

Alle Wirbelthiere besitzen für die Ausscheidung nicht gasförmiger Stoffwechselproducte übereinstimmend gebaute Organe: die Nieren. Der Secretionsapparat der Nieren weicht von allen bekannten Drüsen sehr wesentlich ab, nämlich erstens durch die ausserordentliche Länge der Drüsenschläuche, und zweitens durch den Bau ihres blinden Endes, welches überall eine kuglig erweiterte Kapsel darstellt, in welcher sich ein mit arteriellem Blute gefüllter Glomerulus befindet. Die Drüsenschläuche, in der Niere Harncanälchen genannt, sind ganz mit Epithel, den eigentlichen Drüsenzellen, oder secretorischen Elementarorganismen ausgekleidet, welche nicht durchweg gleich sind, bald mehr bald weniger hoch, bald das Lumen fast verschliessend, bald im Kranze ein weites Lumen umgebend. Der Durchmesser des Schlauches wechselt in ähnlicher Weise, und alle neueren anatomischen Untersuchungen der Nieren haben festgestellt, dass der Weg von der Nierenpapille bis zum Glomerulus ein höchst verschlungener und viel längerer ist, als man sich früher bis zur erneueten Aufnahme der Untersuchungen durch *Henle* vorstellen konnte. Auch die Versorgung dieser merkwürdigen Drüse mit Blut ist eine durchaus andere, als bei den übrigen Drüsen. Keine Drüse empfängt eine so mächtige Arterie wie die Nierenarterie, und in keiner besitzt die arterielle Verzweigung eine solche Masse, wie in der Niere.

Wie die Leber als ein dem Venensysteme vorzugsweise angehefteter secretorischer Apparat aufzufassen ist, so kann man die Niere als die den grossen Arterien zugetheilte Drüse bezeichnen, um so mehr als sie in dem Glomerulus einen Apparat enthält, der ausnahmsweise ein wahres in den Verlauf einer Arterie eingeschobenes Capillargebiet bildet. Eins aber ist der Niere mit allen übrigen Drüsen gemein, nämlich die secretorische Zelle, die auch in der Niere nach Volum und Gewicht ohne Zweifel den überwiegenden Antheil bildet.

Die chemische Analyse der Niere weist darin zunächst alle die Bestandtheile nach, welche sich auch in anderen Geweben finden: so die bekannten allgemeinen Gewebsbestandtheile, Eiweiss, Albuminstoffe, Collagen, Elastin, und eine eigenthümliche dem Sarkolemm in ihren Reactionen ähnliche häutige Substanz, welche der Membrana propria der Harncanälchen entspricht. Alles was ausserdem in der Niere nach Entfernung des Blutes und des Harns in irgend erheblicher Menge gefunden wird, muss Bestandtheil der Drüsenzellen sein.

Reaction des Nierengewebes. Eine von Blut befreite und allmählich zu Brei verriebene zerquetschte Niere reagirt immer sauer, welche Reaction der

vor dem Tode secernirte Harn auch haben möge. Nicht so die ganz frische oder in strenger Kälte verarbeitete Niere, welche ausnahmslos deutlich alkalisch reagirenden Brei giebt. Im Nierenepithel müssen demnach dieselben chemischen mit Säuerung verbundenen Veränderungen nach dem Tode auftreten, wie in so vielen anderen thierischen Geweben.

Da die Drüsenschläuche indess verschiedenes Epithel enthalten, die gewundenen Harncanälchen ein körniges kugeliges, das Lumen fast verschliessendes, die geraden Canälchen durchsichtige, platte oder cylindrische Zellen, also ganz verschiedene morphologische Elemente, so giebt die Reaction des Nierenbreies nur Aufschluss über die Beschaffenheit der Mischung beider, die auch nach dem Tode abhängig sein kann von der Säuerung nur eines Epithelantheiles. Manche Angaben liegen vor, welche nicht allein die Nachsäuerung beim Absterben vorzugsweise einer Art der Drüsenzellen zuweisen, sondern welche auch eine verschiedene Reaction während des Lebens wahrscheinlich machen. *Wittich* fand z. B. die Ablagerungen saurer harnsaurer Salze, die in normalen Vogelnieren auftreten, immer nur in den Zellen der geraden Harncanälchen, nie in dem körnigen kugligen Epithel der gewundenen. Da diese Salze sich am leichtesten in sauren Flüssigkeiten ausscheiden, so wird es wahrscheinlich, dass die Drüsenzellen der gewundenen Canälchen alkalisch, die der geraden sauer reagiren. Auf ähnliche Differenzen der Reaction deutende Beobachtungen machte *Chrzonszczewsky* nach der von ihm erfundenen physiologischen Carmininjection der Harncanälchen. In Ammoniak gelöster Carmin tritt nämlich nach Einführung in den Blutkreislauf durch die Nieren in den Harn über, sowohl bei saurer, wie bei alkalischer Reaction des Letzteren. In den Nieren findet sich dann nach dem Tode, ganz unabhängig von der Reaction des Harns, der Carmin in den Epithelzellen der Kapseln und der gewundenen Canälchen diffus abgelagert, während die Zellen aller gestreckten Canälchen frei davon sind, obwohl sie direct das mit dem körnig ausgeschiedenen Carmin erfüllte Lumen berühren. Wo der Harn alkalisch reagirt, findet sich dann nur wieder die Spitze der Nierenpapille mit Carmin diffus imbibirt, zum Zeichen, dass hier auch die Zellen wieder alkalisch geworden. Ob aus diesen Versuchen schon ein Schluss auf die Reaction der lebenden Niere zu ziehen ist, muss dahin gestellt bleiben, weil die zur Anschauung kommenden Präparate nur von in Alkohol langsam erhärteten Nieren entnommen werden können. Nach *Chrzonszczewsky* reagiren feine Schnitte der frischen durch Salzwasserinjection von Blut gereinigten Niere schwach sauer, um so saurer, je tiefer sie der Papille gefallen, d. h. je grössere Mengen gestreckter Canälchen sie enthalten. Dies gilt für die Kaninchenniere, auch wenn der Harn im Nierenbecken alkalisch reagirt.

Das **Extract der Niere**, entweder mit kaltem Wasser oder mit Alkohol bereitet, bildet nach Entfernung des Eiweisses durch Coagulation im concentrirten Zustande einen hellgelben Syrup, in welchem die verschiedenartigsten

organischen Stoffe gefunden worden sind. Dieselben sind theilweise die der übrigen Drüsen (Speicheldrüsen, Pankreas, Leber, Milz), so das Leucin, Xanthin und Hypoxanthin, aber es finden sich auch Stoffe darunter, die nur im Muskel vorkommen, nämlich Kreatin, dann das Taurin, das sonst in der Galle, der Lunge, bei manchen Thieren auch im Fleische auftritt, ferner Cystin, ein Körper, der bis jetzt in normalen Organen, Säften und Excreten nicht beobachtet wurde, und endlich Inosit. Von den Harnbestandtheilen finden sich in der Niere zuweilen Harnstoff und Harnsäure. Die Niere besitzt demnach, auch abgesehen von den Bestandtheilen ihres Secretes, im Vergleiche zu allen andern Drüsen eine specifische chemische Zusammensetzung.

Das Leucin ist öfter aus den Nieren dargestellt worden, und *Radziejewsky* zeigte, dass es auch, obgleich in sehr viel geringerer Menge, als in irgend einer andern Drüse, Bestandtheil des ganz frisch ohne cadaveröse Zersetzungen bereiteten Nierenextractes ist.

Kreatin wurde zuerst von *Max Hermann* in der Hundeniere nach 2—3 tägiger Ureterenunterbindung in nicht unbeträchtlicher Menge gefunden, nach längerem Verschluss des Ureters aber vermisst. Seitdem gelang es mir wiederholt aus Hundenieren Kreatin zu gewinnen. Das Kreatin findet sich bei dem *Hermann*'schen Verfahren auch im Harne des Hundes, welcher den unterbundenen Ureter füllt, während der ohne Behinderung vom Hunde secernirte Harn vorzugsweise Kreatinin enthält. Da bei der Bereitung und Vearbeitung thierischer Extracte aus Kreatin wohl Kreatinin zu entstehen pflegt, nicht aber das umgekehrte, so darf man schliessen, dass das Kreatin einen normalen Bestandtheil des Nierenepithels bildet.

Xanthin und Hypoxanthin fanden *Staedeler* und *Cloetta* in der Ochsenniere, *Neukomm* in der des Menschen. Die Harnsäure in fester oder gelöster Form kommt nicht constant in der Niere vor, in der Ochsenniere nie (*Cloetta*). Ebenso inconstant tritt der Harnstoff auf.

Inosit wurde von *Cloetta* in ziemlicher Menge (etwa 1 pr. mille) in der Ochsenniere gefunden.

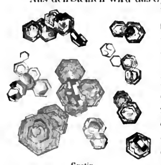
Taurin wird nach *Cloetta* aus den Nieren gewonnen durch Ausfällen des eiweissfreien Extractes mit Bleiessig, Entbleien des Filtrates mit SH, Abdampfen der vom Schwefelblei befreiten Flüssigkeit, Ausfällung der an Essigsäure gebundenen Alkalien nach der Umwandlung in Sulfate durch Alkohol, Beseitigung der überflüssig zugesetzten Schwefelsäure mit Barytwasser und Behandlung des letzten wieder concentrirten Extractes mit Alkohol. Das gereinigte Extract muss so concentrirt sein, dass Alkohol eine bleibende Trübung erzeugt. Dieselbe löst sich bei Anwendung des gleichen Volumens Alkohol beim Erwärmen wieder auf und liefert nach langsamem Abkühlen und mehrtägigem Stehen schliesslich das Taurin in schönen Krystallen. Dasselbe wurde im Secrete der Niere bisher nie gefunden.


Taurin.

Mikroskopisch scheidet sich das Taurin in den Formen der nebenstehenden Zeichnung aus.

Das Cystin, $C_6H_7NS_2O_4$. Dieser merkwürdige schwefelhaltige Körper wurde von *Wollaston* in den sehr seltenen wachsähnlichen Harnsteinen entdeckt, die fast ganz daraus bestehen. Später wurde das Cystin theils als gelöster, theils als Sediment auftretender Harnbestandtheil bei mehreren sonst gesunden Frauen einer Familie von *Thöl* aufgefunden. *Scherer* fand es einmal in der Leber eines Typhösen, *Virchow* Concremente davon im Nierenbecken, und *Cloetta* wies es zuerst in der Ochsenniere als normalen und constanten Bestandtheil nach. Das pathologische Auftreten des Cystins im Harne ist ausserordentlich selten, besonders in Deutschland, in England dagegen besitzen die meisten Sammlungen ansehnliche Cystinsteine der verschiedensten Grösse. Die meisten jener Steine nehmen nach längerem Liegen an der Luft aussen und auf der Schnittfläche eine ultramarinblaue Farbe an.

Aus den Steinen wird das Cystin sehr einfach rein gewonnen durch Auflösen in wenig kohlensaurem Natron und Neutralisiren der heissen Lösung mit Essigsäure, worauf es sich beim Erkalten fast vollständig in schönen sechseckigen Tafeln ausscheidet. Dieselben lösen sich leicht in Ammoniak und krystallisiren daraus durch Verdunsten wieder aus. Um das Cystin aus Nieren zu gewinnen, wird das eiweissfreie Extract mit Bleiessig gefällt, der Niederschlag mit SH zerlegt, das Filtrat vom Schwefelblei abgedampft, bis ein gleiches Volum Alkohol darin bleibende Trübung erzeugt, die Trübung durch Erwärmen wieder gelöst und einige Tage zur Krystallisation in die Kälte gestellt. Die bräunlichen Krusten, welche sich absetzen, bestehen aus Inosit, Xanthin, Hypoxanthin und Cystin. Beim Behandeln dieses Gemisches mit Sodalösung gehen nur Inosit und Cystin in das Filtrat über, woraus Essigsäure das Cystin in schönen Krystallen ausfällt.


Cystin.

Das Cystin scheint in reinem Wasser und Alkohol unlöslich zu sein, löst sich aber in Salzen, z. B. essigsaurem Kali oder -Ammoniak merklich auf. Das Umkrystallisiren soll deshalb immer in möglichst concentrirten Lösungen geschehen. Alkalien, Ammoniak und kohlensaure Alkalien lösen es leicht, kohlensaures Ammoniak sehr wenig. Auch in Mineralsäuren und in Oxal-

säure ist es löslich. Aus sauren Lösungen wird das Cystin deshalb am besten durch kohlensaures Ammoniak aus alkalischen durch Essigsäure gefärbt.

Beim Erhitzen auf Platinblech verbrennt das Cystin mit blauer Flamme unter Entwickelung schwefliger Säure; durch Salpetersäure wird es unter Bildung von Schwefelsäure zerstört, ebenso durch Kochen mit Alkalien unter Bildung von Schwefelkalium. Hierauf beruht ein Verfahren zur leichten Erkennung des Cystins, das in Kochen der (eiweissfreien) Substanz mit Natron und einigen Tropfen einer Bleilösung besteht. Indem das Cystin seinen Schwefel abgiebt, entsteht schwarze Fällung von Schwefelblei. Nach diesem Verhalten muss der Schwefel des Cystins darin an Stelle von Sauerstoff substituirt sein, worauf *Cramer* die sehr wahrscheinliche Hypothese gründet, dass das Cystin Serin sei, in welchem Sauerstoffatome durch 2 Schwefelatome ersetzt sind.

Serin. Cystin.

$$N \left\{ \begin{matrix} H_2 \\ C_6 \, H_3 \, O_2 \\ H_2 \end{matrix} \right\} O_4 \qquad N \left\{ \begin{matrix} H_2 \\ C_6 \, H_3 \, S_2 \\ H_2 \end{matrix} \right\} O_4.$$

Demnach würde das Cystin wie das Serin aus der Glycerinsäure (Oxymilchsäure) abzuleiten sein.

Nach den mitgetheilten Erfahrungen über die Zusammensetzung der Nieren wird es wünschenswerth, vor Allem den **Rinderharn** auf die bis jetzt in der Ochsenniere gefundenen, im Allgemeinen aber im Harn noch vermissten Substanzen gründlich zu untersuchen, namentlich auf Inosit, Taurin und Cystin.

Ueber den Gehalt der Nieren an Wasser, organischer Sbstanz und an Salzen liegen keine zureichenden Untersuchungen vor. Die vorhandenen Angaben über die quantitative Zusammensetzung **bluthaltiger** Nieren sind ohne Interesse.

Der Harn.

Die Chemie des Harns ist der Anfang der physiologischen Chemie gewesen, denn es gab eine Zeit, wo der Harn fast das einzige bearbeitete Gebiet dieser Wissenschaft war. Von richtiger Erkenntniss geleitet, hat man schon früh den Harn als Das erkannt, was er ist: als das überwiegende und wichtichste Product des thierischen Stoffwechsels.

Die Absonderung des Harns geschieht nicht direct nach aussen, sondern bei allen Thieren, welche flüssigen Harn secerniren durch die Ureteren in die Harnblase, aus welcher er durch Muskelcontractionen nach aussen entleert wird. Deshalb kann der Absonderungsdruck der Niere nur im Ureter gemessen werden. Derselbe ist sehr gering nach den übereinstimmenden Messungen von *Löbell* und *Max Hermann* beim Hunde = 7—10 Millim. Queck-

silber. Längerer Verschluss des Ureters steigert den Secretionsdruck bis zu einer Höhe von 40 Millim. (*M. Hermann*), wobei die Zusammensetzung des Harns eine totale Veränderung erleidet. Da die Ureterenmündungen bei starker Füllung der Blase gedrückt und verschlossen werden, so ist es denkbar, dass diese Veränderungen im Secretionsdrucke und in der Beschaffenheit des Harns während des Lebens bei seltener Harnentleerung vorkommen.

Gewicht und Volumen des Harnes unterliegen bedeutenden Schwankungen, da sie von den verschiedensten Umständen des Gesammtorganismus abhängig sind. Erst nach Erörterung der Zusammensetzung des Harns können hierüber eingehendere Angaben mitgetheilt werden.

Bestandtheile des Harns.

Ungelöste Bestandtheile. Frisch gelassener Harn kann vollkommen klar erscheinen, obgleich er aufgeschwemmte ungelöste Bestandtheile enthält. Nach ruhigem Stehen ballen sich dieselben zu einer Wolke zusammen, welche seit lange als Harn- oder Blasenschleim bezeichnet wird. In demselben erkennt man abgestossenes Plattenepithel der Harnwege, namentlich der Blase, bei Frauen häufig auch das charakteristische Epithel der Scheide, und sehr vereinzelte meist sehr kleine Schleimkörperchen, eingebettet in eine schleimige, amorphe Substanz, welche nach Zusatz von Iodlösung auch von Alkohol deutlicher wird. Die Quantität des Harnschleimes ist im normalen Harn sehr gering, als Filterrückstand gesammelt nach *Berzelius* durchschnittlich = 0,03 pCt. Mucin oder eine in Natron lösliche, durch überschüssige Essigsäure wieder fällbare Substanz ist noch nie darin nachgewiesen; der Filterrückstand oder besser die durch Abschlämmen mit Wasser auf grossen Uhrgläsern gesammelte Substanz zeigt dagegen alle Reactionen des Eiweisses deutlich, ebenso die filtrirte Natronlösung der Masse. Man kann darum behaupten, dass jeder normale Harn Spuren von Eiweiss, natürlich in ungelöster Form, enthalte. Reagirt der Harn alkalisch und ist die Epithelabstossung in den Harnwegen etwas gesteigert, so kann auch Eiweiss in Lösung gehen, ohne dass der Harn eiweisshaltig aus der Niere abgesondert zu sein braucht. Epithel der Harncanälchen scheint unter normalen Verhältnissen nicht abgestossen zu werden, denn man findet im Harnschleime keine Zellen, welche denselben gleichen, und im Harne, der aus dem Ureter des Hundes dicht an der Niere gesammelt worden, finden sich nach Entleerung der ersten durch die Canäle abgeschabten Epithelien des Ureters gar keine morphotischen Bestandtheile.

Im filtrirten Harn finden sich die morphotischen Elemente nicht mehr, auch bringt mässiger Alkoholzusatz darin, falls der Harn sauer reagirte, nicht die sog. fadigen Schleimgerinsel hervor, welche im unfiltrirten Harne nur entstehen, weil die amorphe mit Epithel durchsetzte Masse in Alkohol schrumpft, wobei sie leichter sichtbar wird.

Normaler saurer Harn pflegt ausser den genannten organisirten keine ungelösten Stoffe zu enthalten. Im alkalischen Harne finden sich dagegen fast immer noch andere Ausscheidungen, in grosser Menge besonders im alkalischen Harne der Pflanzenfresser, welcher nicht selten einen dicken Brei von aufgeschwemmtem kohlensauren Kalk darstellt. Breiartig ist auch der Harn der Vögel, besonders der Raubvögel, und vieler Reptilien, welche vorzugsweise schwer lösliche saure Salze der Harnsäure absondern.

Gelöste Bestandtheile. Die Zusammensetzung des Harns zeigt, dass der Thierkörper nicht im Stande ist, die in der Nahrung zugeführten Stoffe und die eigene Leibessubstanz vollkommen zu zersetzen: wäre dem so, so müsste der Harn nur aus Wasser, Salzen, Kohlensäure und Ammoniak bestehen. Der Körper des Menschen und der Fleischfresser erreicht dies aber nahezu, denn wenn auch der Harn eine ganze Anzahl Zersetzungsproducte unvollkommener Verbrennung enthält, so bilden doch die Salze, das Wasser und der Harnstoff, welcher von allen Körpern dem Ammoniak am nächsten steht, die wesentlichen und bei weitem überwiegenden Bestandtheile. Bei den meisten Pflanzenfressern, bei den Vögeln, den Reptilien und, wie es scheint, bei allen Wirbellosen ist dies nicht der Fall: die Ersteren entleeren gewöhnlich neben wenig Harnstoff viel Hippursäure, die Letzteren vorzugsweise Harnsäure. Der grösste Theil der Thiere nutzt also die Bestandtheile der Nahrung nur unvollkommen aus, indem unter den Auswurfsstoffen chemische Verbindungen erscheinen, welche mindestens zur Wärmeproduction, immer also noch zur Erzeugung lebendiger Kräfte hätten dienen können. Der Harnstoff, die Harnsäure und die Hippursäure sind die wesentlichsten organischen Producte der regressiven Stoffmetamorphose. Sie finden sich zusammen auch im menschlichen Harne.

Im Harne der Fleischfresser und des Menschen treten neben dem Wasser, den Salzen und dem Harnstoff alle übrigen Bestandtheile so sehr zurück, dass man behaupten kann, das Endresultat des gesammten Stoffwechsels zu kennen, wenn die Mengen dieser Körper und die der durch Haut und Lungen abgegebenen (HO und CO_2) gemessen sind. Die Bestimmung des Harnstoffs wird endlich noch von besonderem Werthe, weil derselbe nahezu den gesammten Stickstoff der im Verdauungsschlauche resorbirten stickstoffhaltigen Nahrungsmittel enthält, sowie er auch denjenigen Antheil stickstoffhaltiger Stoffe repräsentiren muss, welcher von der Leibessubstanz zersetzt worden ist.

Der Harnstoff $C_2\ H_4\ N_2\ O_2$ ($\overset{+}{\text{Ur}}$) wird aus dem Urin der Fleischfresser, auch des Menschen, nach ausschliesslicher Fleischkost einfach erhalten durch Abdampfen auf dem Wasserbade. Hat man Hundeharn z. B. so weit, als es bei dieser Temperatur möglich ist, concentrirt, so erstarrt der braune Syrup beim Erkalten zu einer festen Masse, welche den Harnstoff in grossen Prismen enthält. Selten ist indess besonders der menschliche Harn so reich an Harnstoff, dass diese Methode zum Ziele führt; man schlägt deshalb einen Umweg ein,

indem man entweder den Abdampfungsrückstand mit Alkohol extrahirt und die alkoholische Lösung wieder verdunstet, worauf der Harnstoff auskrystallisirt, oder indem man den stark concentrirten Harn in der Kälte mit Ueberschüssen reiner Salpetersäure oder concentrirter Oxalsäurelösung versetzt, wodurch salpetersaurer oder oxalsaurer Harnstoff gefällt werden. Diese Verbindungen werden mit kohlensaurem Baryt, resp. mit Kalkcarbonat, zerlegt und aus den getrockneten Mischungen der freie Harnstoff von den Salzen durch Alkohol getrennt.

So gewonnene Harnstoffkrystalle schliessen immer viel gefärbte Verunreinigungen ein, die theilweise durch Zerdrücken zwischen Fliesspapier zu entfernen sind. Ganz rein wird aus dem Pressrückstande der Harnstoff schliesslich erhalten durch Umwandlung in die salpetersaure Verbindung, Umkrystallisiren derselben aus wenig heisser Salpetersäure und erneute Zerlegung des Salzes, wie schon angegeben.

Der Harnstoff ist sehr leicht löslich in Wasser und zerfliesst sogar in sehr feuchter Luft. In Aether ist er unlöslich, unter wasserhaltigem Aether zerfliesst er. 4 Th. absoluter Alkohol lösen 1 Th. Harnstoff.

Bekanntlich entdeckte *Wöhler* die künstliche Synthese des Harnstoffs, und mit ihr die erste Synthese eines organischen Körpers überhaupt. Damit ist die Darstellung des Harnstoffs aus dem Harn überflüssig geworden, denn wo es sich um Gewinnung grösserer Mengen reinen Harnstoffs handelt, wird man stets die weit einfachere Synthese vorziehen. Cyansaures Ammoniak wandelt sich durch blosses Erwärmen seiner Lösung in Harnstoff um:

$$\underset{\text{Cyansäure.}}{C_2NHO_2} + NH_3 = \underset{\text{Harnstoff.}}{C_2H_4N_2O_2}$$

Zur Darstellung des Harnstoffs aus cyansaurem Ammoniak stellt man zunächst cyansaures Kali nach *Liebig's* Vorschrift dar, indem man 28 Th. völlig trockenes gelbes Blutlaugensalz mit 14 Th. Braunstein sehr fein zerreibt, auf einem Eisenblech erhitzt und verglimmt, bis die Masse kuchenförmig geworden, dann diese nach dem Erkalten und Zerpulvern mit Wasser auszieht, filtrirt und mit $20^1/_2$ Th. schwefelsaurem Ammoniak versetzt. Die Lösung wird im Wasserbade zur Trockne verdunstet und mit Alkohol der Harnstoff ausgezogen, wobei das schwefelsaure Kali ungelöst zurückbleibt.

Cyansaures Ammoniak und Harnstoff sind nicht identisch, sondern isomer, aber das cyansaure Ammoniak zeigt so grosse Neigung in Harnstoff überzugehen, dass man es unverändert eigentlich nur direct gewinnen kann durch Einwirkung der Dämpfe von Cyansäure auf trockenes Ammoniakgas. Es bildet dann eine krystallinische, in Alkohol unlösliche Masse. In wässeriger Lösung wandelt es sich beim Sieden sofort, in der Kälte erst nach längerem Stehen zu Harnstoff um, der in Alkohol löslich ist. Die Umwandlung geschieht wie folgt.

$$\underset{\text{Ammoniumcyanat.}}{C_2 N (N H_4) O_2} = \underset{\text{Harnstoff.}}{\left.\begin{matrix} C_2 O_2 \\ H_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2}.$$

Der Harnstoff ist demnach das Diamid der Kohlensäure, d. h. entstanden, indem in $2 NH_2$ $2 H$ vertreten werden durch ein Carbonyl $C_2 O_2$. Diese Anschauung von der Constitution des Harnstoffs bestätigende Synthesen sind zahlreich, z. B. die von *Nathanson* gefundene aus dem Chlorkohlenoxyd (Phosgengas) :

$$C_2 O_2 Cl_2 + \left.\begin{matrix} H_2 \\ H_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2 = 2 HCl + \left.\begin{matrix} C_2 O_2 \\ H_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2.$$

Das dabei überschüssig angewendete NH_3 giebt mit dem entstehenden HCl Salmiak.

Der Harnstoff entsteht ferner durch Einwirkung von Ammoniak auf den Kohlensäure-Diäthyläther.

$$\underset{\text{Kohlensäure-Diätyläther.}}{\left.\begin{matrix} C_2 O_2 \\ (C_4 H_5) 2 \end{matrix}\right\} O_4} + \left.\begin{matrix} H_2 \\ H_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2 = \underset{\text{Ur.}}{\left.\begin{matrix} C_2 O_2 \\ H_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2} + 2 \underset{\text{Alkohol.}}{\left(\left.\begin{matrix} C_4 H_5 \\ H \end{matrix}\right\} O_2 \right)}.$$

oder durch schwaches Erhitzen von Oxamid mit Quecksilberoxyd. (*Williamson.*)

$$\underset{\text{Oxamid.}}{C_4 H_4 N_2 O_4} + 2 Hg O = C_2 O_4 + C_2 H_4 N_2 O_2 + 2 Hg.$$

Die chemische Constitution des Harnstoffs ist von grosser physiologischer Bedeutung; sie zeigt, dass der Organismus in der That im Stande ist, die stickstoffhaltigen Stoffe bis nahe zur letzten Stufe zu zersetzen, nämlich in Kohlensäure und Ammoniak, und dass der Harn kein kohlensaures Ammoniak, sondern Harnstoff enthält, muss eine nothwendige Folge der Wasserabscheidung im thierischen Stoffwechsel sein. Der Harnstoff kann nämlich als neutrales kohlensaures Ammoniak betrachtet werden, dem 2 Molecüle Wasser f e h l e n.

$$\underset{\text{neutrales kohlensaures Ammoniak.}}{\left.\begin{matrix} (C_2 O_2)'' \\ 2 (N H_4) \end{matrix}\right\} O_4} - 2 (H_2 O_2) = \underset{\text{Ur.}}{\left.\begin{matrix} (C_2 O_2)'' \\ H_2 \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2}.$$

In der That wird der Harnstoff auch durch A u f n a h m e von Wasser in kohlensaures Ammoniak umgewandelt.

$$C_2 H_4 N_2 O_2 + 2 HO = 2 (NH_3 CO_2).$$

Diese Umwandlung des Harnstoffs ist allgemein bekannt; sie ist die Ursache der Ammoniakentwickelung bei der Zersetzung des Harns durch Fäulniss, die unter Umständen schon in der Blase erfolgen kann; ebenso beruht darauf die leichte Zersetzbarkeit des Harnstoffs bei längerem Kochen mit Wasser, bei Behandlung mit Alkalien, Baryt, Kalk oder mit concentrirter

Schwefelsäure. In letzterem Falle bildet sich schwefelsaures Ammoniak unter Entweichen von CO_2, bei Einwirkung der Alkalien dagegen bilden sich dann Carbonate unter Entweichen von NH_3.

Wie man den Harnstoff durch Atomumlagerung aus dem cyansauren Ammoniak bilden kann, so kann auch umgekehrt aus Harnstoff wieder Cyansäure und NH_3 erzeugt werden. Verdampft man eine Mischung von Harnstoff mit Silbernitrat, so bildet sich krystallinisches Silbercyanat und salpetersaures Ammoniak. Wird der Harnstoff ferner über seinen Schmelzpunct (120° C.) erhitzt, so geräth er unter Entwickelung von Ammoniakgas ins Sieden, und zurück bleibt eine feste Masse, die Cyanursäure, welche isomer ist mit der Cyansäure. Zwischen 150° und 170° bilden sich jedoch neben anderen Stoffen auch Ammelid und Biuret, das Letztere, wie die folgende Gleichung zeigt:

$$2\left(\left.\begin{matrix}(C_2\,O_2)''\\ H_2\\ H_2\end{matrix}\right\}N_2\right) = 2\left.\begin{matrix}(C_2\,O_2'')\\ (C_2\,O_2'')\\ H_5\end{matrix}\right\}N_3 + NH_3.$$

Ur. Biuret.

Dieses ganze Verhalten des Harnstoffs beim Erhitzen dient zugleich zu seiner Erkennung. Im trockenen Röhrchen erhitzt, schmilzt der Harnstoff anfangs, dann beginnt die Masse zu schäumen unter reichlicher Entwickelung von NH_3 und kohlensaurem Ammoniak; bei weiterem Erhitzen tritt Geruch nach Cyanammonium auf, während die geschmolzene farblose Masse wieder fest wird. Aus derselben kann durch Alkohol nach dem Erkalten das Biuret extrahirt werden, dessen Wasserlösung mit Kali und Kupfersulfat versetzt eine klare, schön rothe Flüssigkeit giebt.

Der Harnstoff zersetzt sich auch sehr leicht durch Chlor

$$C_2\,H_4\,N_2\,O_2 + 2\,(HO) + 6\,Cl = 2\,(CO_2) + N_2 + 6\,(HCl)$$

und durch salpetrige Säure

$$C_2\,H_4\,N_2\,O_2 + 2\,NO_3 = 2\,(CO_2) + 4\,(HO) + 4\,N:$$

er zerfällt also ganz, wie die Amide, bei der letzteren Reaction in Wasser, gasförmigen Stickstoff und eine stickstofffreie Säure, die Kohlensäure.

Man kann den Harnstoff indess weder zu den Amidosäuren noch zu den einfachen Amiden zählen; er ist vielmehr das Diamid der Kohlensäure. Da in demselben noch Wasserstoffatome vertretbar sind, so giebt es eine ganze Classe von Verbindungen, die als Harnstoffe zu bezeichnen sind. *Wurtz* hat solche zusammengesetzte Harnstoffe in grosser Zahl dargestellt, sowohl durch Einwirkung der Cyansäure auf die zusammengesetzten Ammoniake, wie durch Einwirkung von Ammoniak auf die zusammengesetzten Aether der Cyansäure, z. B. den Aethylharnstoff,

$$C_2\,HNO_2 + N\,(C_4\,H_5)\,H_2 = C_2\,HH_3\,(C_4\,H_5)\,N_2\,O_2$$

Cyansäure Aethylamin Aethylharnstoff.

dessen rationelle Formel diese ist: $\left.\begin{matrix}(C_2\ O_2)'' & \\ (C_4\ H_5) & H \\ & H_2\end{matrix}\right\} N_3$.

Solche Harnstoffe sind im Harn und in Organismen noch nicht gefunden.

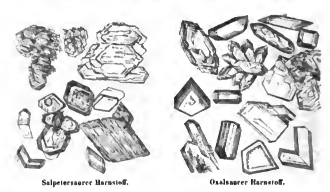
Bei Zersetzungen mancher im Organismus vorkommender Körper findet sich Harnstoff häufig unter den Zersetzungsproducten; so entsteht aus dem Kreatin neben dem Sarkosin Harnstoff, aus Harnsäure durch Oxydation neben Allantoin Harnstoff, aus dem Allantoin und vielen anderen Derivaten der Harnsäure durch weitere Zerlegung abermals Harnstoff. Nie aber ist es bis heute gelungen, den Harnstoff durch künstliche Zersetzung aus den Stoffen zu erzeugen, aus welchen er mittelbar ohne Zweifel im Thierkörper entstehen muss, nämlich aus den stickstoffhaltigen Nahrungsmitteln, aus den Eiweissoder Leimkörpern.

Der Harnstoff geht mit Säuren, mit Metalloxyden, auch mit Salzen Verbindungen ein, und es ist denkbar, wenn auch nicht erwiesen, dass er im Harne nicht frei, sondern an andere Körper gebunden vorkommt. Mischt man gesättigte Lösungen gleicher Aequivalente Kochsalz und Harnstoff, so scheidet sich beim vorsichtigen Abdampfen eine Verbindung in schiefen rhombischen Prismen aus, welche sehr leicht löslich ist in Wasser und schon zwischen 60 und 70° C. schmilzt. Die Krystalle haben die Zusammensetzung: $C_2\ H_4\ N_2\ O_2$, Na Cl + 2 HO. Da der Harn neben Harnstoff Kochsalz enthält, so ist die physiologische Entstehung dieser Verbindung möglich. *Lehmann* (in Pommeritz) vermuthet ferner in dem sehr sauren Harn von mit Kleie gefütterten Schweinen, welcher mehr Phosphorsäure enthält, als die Basen des Harns zu sättigen vermögen, phosphorsauren Harnstoff, den er durch Verdunsten einer Lösung von Harnstoff in Phosphorsäure in schönen, grossen, glänzenden, wasserhaltigen und nicht verwitternden Krystallen künstlich darstellen konnte. Diese Krystalle enthalten auf 1 At. Phosphorsäure, 1 At. Harnstoff, 3 At. Wasser.

Von den zahlreichen Verbindungen des Harnstoffs mögen nur die folgenden zu seiner Erkennung und Bestimmung dienenden angeführt werden.

Salpetersaurer Harnstoff, $C_2\ H_4\ N_2\ O_2$, HNO_6, setzt sich beim Vermischen von concentrirter Harnstofflösung mit Salpetersäure im Ueberschusse als schneeweisser, perlmutterglänzender Niederschlag ab, der in viel Wasser und Alkohol löslich, in kalter Salpetersäure unlöslich ist. Das Salz dient, wie schon erwähnt, zur Darstellung und Reinigung des Harnstoffs aus dem Harn. Die Krystalle bieten mit ihren rhombischen wie Dachziegel übereinandergeschobenen Tafeln ein sehr charakteristisches mikroskopisches Bild.

Oxalsaurer Harnstoff, 2 ($C_2\ H_4\ N_2\ O_2$), $C_4\ H_2\ O_8$, entsteht mit Oxalsäure wie das vorige Salz, und ist in 23 Th. Wasser von 15° C. löslich, viel weniger in siedendem Wasser. Die Krystalle sind ebenfalls charakteristisch und in überschüssiger Oxalsäure unlöslich.



Salpetersaurer Harnstoff. Oxalsaurer Harnstoff.

Salpetersaurer Quecksilberoxydharnstoff. Drei Verbindungen dieser Art existiren:

$$\overset{+}{Ur}, 2\,Hg, NO_6, \quad \overset{+}{Ur}, 3\,Hg, NO_6, \quad \overset{+}{Ur}, 4\,Hg, NO_6.$$

Die letztere entsteht, wenn verdünnte Harnstofflösung mit verdünnter Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd im Ueberschusse versetzt wird. Die Salze sind sämmtlich weiss und amorph, schwerlöslich, besonders in schwach sauren oder neutralen Flüssigkeiten. In Salpetersäure sind sie leichter löslich, und da die letzte Verbindung auf 4 Hg nur 1 At. Salpetersäure enthält, so scheidet sich in verdünnten Lösungen der Körper nicht eher vollständig aus, als bis die überschüssig abgespaltene Salpetersäure durch Soda etwas abgestumpft worden ist. Aus der sauren Lösung wird dieses Salz durch kohlensaures Natron stets in weissen Flocken gefällt. Lässt man indess das Gemisch länger stehen, so fällt Soda einen gelben Niederschlag von Quecksilberoxydhydrat oder von basisch salpetersaurem Quecksilberoxyd, weil die Harnstoff-Quecksilberverbindung bei längerem Stehen sich in eine mit weniger Hg umwandelt, so dass wieder Hg in Lösung geht. Erzeugt dagegen Soda in einer frisch bereiteten Lösung statt weisser, gelbe Fällung, so ist dies ein Zeichen, dass wirklich überschüssige Quecksilberlösung zugesetzt worden. Hierauf beruht das von *Liebig* erfundene Verfahren, den Harnstoffgehalt des Harns mit einer titrirten Quecksilberlösung zu bestimmen. Man entfernt aus einem Harnvolum die Phosphorsäure mit Baryt, zweckmässig auch das Chlor zuvor mit Silbernitrat, säuert das Filtrat schwach an und setzt so lange von der auf reinen Harnstoff titrirten Lösung des salpetersauren Quecksilbers zu, bis kohlensaures Natron gerade gelbe Färbung erzeugt. Aus der gemessenen Menge gebrauchter Hg-Lösung berechnet sich die Menge des Harnstoffs in dem untersuchten Harnvolumen.

Physiologie des Harnstoffs.

Durch die Nieren wird so lange Harnstoff abgesondert, als überhaupt das Leben besteht. Menschen und Thiere bereiten harnstoffhaltigen Urin noch im Hunger und bis zum Hungertode (*Lassaigne*). Ja wenn der Hungerzustand wochenlang dauert, können, wie es z. B. *Scherer* bei einem 3 Wochen hungernden Irren beobachtete, noch mehrere Grammes (9—10 Grms.) Harnstoff täglich ausgeschieden werden. Bei Hunden erfolgt der Hungertod gewöhnlich erst in der vierten Woche, und dennoch findet sich Urin und Harnstoff in der Blase. Aus diesen Thatsachen folgt mit zwingender Nothwendigkeit die Entstehung des Harnstoffs aus Bestandtheilen des Thierkörpers. Mit der Aufnahme von Nahrung, besonders stickstoffhaltiger, steigt ausnahmslos die tägliche Harnstoffmenge erheblich. Man hat sich deshalb die Frage aufgeworfen, ob die ganze unter normalen Verhältnissen gebildete Quantität desselben Ursprungs sei im Hungerzustande, oder ob ein Theil gleichsam direct aus der Nahrung stamme, ein Theil also gleichsam in seinen Mutterstoffen nicht integrirender Bestandtheil des Organismus gewesen sei.

Da man sicher ist, dass im Hungerzustande, wenn keine Nahrung mehr im Magen und im Darmcanale disponibel ist, aller Harnstoff den Säften und Geweben des Thierkörpers entstammen muss, so haben genauere Untersuchungen des Ganges der Harnstoffausscheidung im Hunger besonderes Interesse. Aus der Nahrung kann natürlich nur Harnstoff entstehen, wenn sie stickstoffhaltig ist. Der Hungerzustand kann deshalb in mannigfacher Weise variirt werden, indem man nur Stickstoffhunger (Entziehung von Eiweiss oder Leimkörpern) eintreten zu lassen braucht, sonst aber verschiedene Stoffe, wie die stickstofffreien organischen, Wasser und Salze, vom Verdauungsschlauche resorbiren lässt.

Indem die Harnstoffmenge zugleich die wesentlichste, ganz überwiegende Stickstoffausscheidung, besonders beim fleischfressenden Säugethiere, repräsentirt, und der nach *Liebig's* Methode bestimmte Gehalt des Harns nicht genau den des Harnstoffs, sondern, wie *Voit* gefunden, in der Regel den Stickstoffgehalt anzeigt, so giebt die Curve der Harnstoffausscheidung das klarste Bild von dem Theile des thierischen Stoffwechsels, welcher die stickstoffhaltigen Bestandtheile des Körpers betrifft.

Zunächst hängt die täglich entleerte Harnstoffmenge ab von der Grösse und dem Gewichte des Thieres, und bei gleichen Thieren noch von dem Ernährungszustande, welcher dem Hungerversuche vorausging. Gemästete Thiere scheiden darum in den ersten Hungertagen mehr Harnstoff aus, als magere. (*Bischoff.*) Während des Hungers nimmt die Ausscheidung fortwährend ab, jedoch nicht in regelmässiger Progression, sondern desto langsamer, je länger der Hungerzustand dauert. Die Abnahme im Ganzen erklärt sich aus dem fortschreitenden Sinken des Körpergewichts, während der Gang

der Abnahme offenbar beeinflusst wird von den durch den Hunger veränderten Functionen des Körpers. Nach *Becker* steigt und fällt ausserdem die stündliche Harnstoffausscheidung des Menschen, wie bei normaler Ernährung, auch im Hunger, indem vom Morgen bis zum späten Nachmittag geringes Steigen, von dem dann erreichten Maximum wieder ein Sinken zu beobachten ist.

Die genauesten Untersuchungen über die Harnstoffausscheidung im Hunger verdanken wir *Bischoff* und *Voit*, deren Resultate die folgenden von *Ludwig* hinsichtlich der proportionalen Verluste noch erweiterten Tabellen wiedergeben:

I.

Hund vor dem Hungern täglich mit 1750—1800 Grms. mageren Kuhfleisches gefüttert.

Körpergewicht in Kilo.	Genossenes HO in Gr.	Harn in CCM.	Harnstoff in Gr.	Gewichtsverlust in Kilo.	Gewichtsverlust auf 1 Kilo Körpergewicht in Gr.	Harnstoff auf 1 Kilo Körpergewicht in Mgr.	Harnstoff auf 1 Kilo Gewichtsverlust in Mgr.
33,34	0	202	24,43	0,50	18	0,73	41
32,72	0	225	25,56	0,58	18	0,78	44
32,14	0	205	22,76	0,52	16	0,71	44
31,62	0	203	20,30	0,51	16	0,64	40
31,11	63,0	135	13,23	0,42	14	0.42	32
30,75	0	160	15,28	0,42	14	0,50	36
30,33	—	—	—	—	—	—	—

II.

Derselbe Hund vor dem Hungern alle 2 Tage absteigend mit 900, 600, 300, 176 Grms. Fleisch gefüttert.

Körpergewicht in Kilo.	Genossenes HO in Gr.	Harn in CCM.	Harnstoff in Gr.	Gewichtsverlust in Kilo.	Gewichtsverlust auf 1 Kilo Körpergewicht in Gr.	Harnstoff auf 1 Kilo Körpergewicht in Mgr.	Harnstoff auf 1 Kilo Gewichtsverlust in Mgr.
32,85	0	186,2	16,98	0,47	14	0,52	36
32,38	0	170,2	17,00	0,48	15	0,53	35
31,90	0	156,2	15,76	0,43	13	0,49	37
31,47	—	—	—	—	—	—	—

III.

Der Hund vor dem Hungern mit Fleisch und Butter gemästet. Während des Hungerns täglich Wasser gesoffen.

Körpergewicht in Kilo.	Genossenes HO in Gr.	Körpergewicht + Wasser.	Harn in CCM.	Harnstoff in Gr.	Gewichtsverlust in Kilo.	Gewichtsverlust auf 1 Kilo Körpergewicht in Gr.	Harnstoff auf 1 Kilo Körpergewicht in Gr.	Harnstoff auf 1 Kilo Gewichtsverlust in Mgr.
40,30	318	40,62	384	37,48	0,94	19	0,93	40
39,68	261	39,90	255	23,26	0,71	18	0,59	33
39,19	460	39,65	194	16,06	0,89	23	0,43	18
38,76	102	38,76	165	14,85	0,41	11	0,38	36
38,35	122	38,47	150	12,60	0,51	13	0,33	31
37,96	215	38,18	155	12,77	0,46	12	0,33	28
37,72	216	37,94	154	12,01	0,55	14	0,32	23
37,32								

Diese Zahlen beweisen zunächst, dass die proportionale Harnstoffabnahme im Hunger nach vorangegangener, besonders nach reichlicher Fleischnahrung grösser ist, als nach Fett und Fleischnahrung, und dass die Abnahme überhaupt um so grösser ausfällt, je länger die Fastenzeit dauert. Besonders lehrreich für den Harnstoff producirenden Stoffwechsel, der nur den stickstoffhaltigen Bestandtheilen des Thierkörpers zugeschoben werden kann, ist die Abnahme des auf 1 Kilo Gewichtsverlust berechneten Harnstoffs, denn dieselbe zeigt, dass während des Hungerns gerade die chemische Zersetzung dieser Stoffe relativ vermindert werden muss. *Voit* hat durch fernere Hungerversuche festgestellt, dass die 24stündige Harnstoffabscheidung auch um so schneller sinkt, je grösser dieselbe an den vorangegangenen Fütterungstagen war, so dass ein gut genährtes Thier durch den Hunger verhältnissmässig sehr schnell in einen ähnlichen Zustand geräth, wie ihn das schlecht genährte gleich anfangs zeigt. Bei längerem Hungern sinkt dann die Harnstoffausscheidung ziemlich regelmässig, so dass es den Eindruck macht, wie wenn nach einmal erreichtem vollständigem Hungerzustande eine von der Ernährung unabhängige Summe stickstoffhaltiger Stoffe im Körper (»Vorrathseiweiss« *Voit*) allmählich und mit grosser Regelmässigkeit zersetzt werde.

In Bezug auf den Einfluss des Wassergenusses beim Hungern führen die obigen Zahlen zu keinem deutlichen Resultate, weil bei der Versuchsreihe III, wo der Hund Wasser soff, eine andere Ernährung vor dem Hungern stattfand, als in I und II, sodass die Differenzen von zwei Ursachen bewirkt sein konnten.

Bidder und *Schmidt* waren zuerst bei ihren Untersuchungen über den Stoffwechsel während des Hungerns zu dem Schlusse gekommen, dass das Wasser die Harnstoffausscheidung steigere, dass dies aber nur dann geschehe, wenn das genossene Wasser auch durch die Nieren ausgeschieden werde.

Voit hat die Thatsache bestätigt und gezeigt, dass der Zuwachs der Harnstoffausscheidung sehr bedeutend ist, jedenfalls zu gross, als dass man für den Fall verhinderter Wasserausscheidung an eine Retention des Harnstoffs denken könnte. Wassergenuss beim Hungern hat demnach wirklich einen gesteigerten Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile zur Folge.

Eine Untersuchung *J. Ranke's* am Menschen bestätigt das im Vorstehenden mitgetheilte. Unter den folgenden Zahlen finden sich auch die für die Harnsäure, sowie Angaben über die C–, N– und HO–Ausscheidung durch den Harn.

Hungerzeit. 24h.	Getrunkenes Wasser. Grms.	Mittleres Körpergewicht in Kilogrms.	Harn. Cub. Cent.	$\overset{+}{\text{Ur}}$ Grms.	$\overset{-}{\text{Ur}}$ Grms.	Gesammte Nierenausscheidung. N. Grms.	C. Grms.	HO. Grms.	Körpergewichtsverlust. Grms.
19½h nach der letzten Mahlzeit begonnen. . .	250	69,08	750	17,025	0,236	8,02	3,65	740	1130
17h nach der letzten Mahlzeit begonnen. . .	2100	72,87	2234	22,28	0,033	10,4	4,6	2214	1240
23h nach der letzten Mahlzeit begonnen. . .	0	71,79	832	18,3	0,24	8,62	3,75	821	1390

Kothentleerung während der Versuche fand nicht statt.

Ausserdem bestimmte *Ranke* noch die Ausgaben während blossen Stickstoffhungers. Der Versuch begann 20 Stunden nach der letzten Mahlzeit: während des Versuchstages wurden genossen 300 Grms. Stärke, 100 Grms. Zucker, 150 Grms. Fett. Die Ausgaben betrugen an Koth 184 Grms., 758 Cub. Cent. Harn mit 17,1 $\overset{+}{\text{Ur}}$, 0,54 $\overset{-}{\text{Ur}}$. Anfangskörpergewicht = 72722 Grms., Endgewicht = 72425, Gewichtsverlust = 297 Grms.

Hinsichtlich des Einflusses blosser Wassernahrung, oder einer Aufnahme nur von Wasser und Fett, fand *Bischoff*, dass ein Hund in 24h auf 1 Kilo seines Körpergewichts, bei ersterer 0,552 Grms. $\overset{+}{\text{Ur}}$, bei der letzteren nur 0,371 Grms $\overset{+}{\text{Ur}}$ ausschied.

Wie schon erörtert liegt der Werth der Harnstoffbestimmungen während einer Variirung der allgemeinen Körperzustände vornehmlich darin, dass die Harnstoffausscheidung zugleich die gesammte Stickstoffausscheidung bedeutet. Dieser Satz erscheint in soweit gesichert, als durch die neueren Arbeiten von *Pettenkofer* und *Voit* namentlich erwiesen ist, dass eine Stickstoffausscheidung durch Haut und Lungen, wie sie *Regnault* und *Reiset* glaubten annehmen zu müssen, beim Hunde in nicht nennenswerthem Grade stattfindet, und auch wohl beim Menschen nicht, falls derselbe nicht stark schwitzt. Der Verlust, an Stickstoff in Haaren und Epidermis und in den Spuren des durch die

Lungen entweichenden Ammoniaks ist zu gering, um hier in Betracht zu kommen. Soll indess die Harnstoff- und mit ihr die Stickstoffausscheidung während der Ernährung verfolgt werden, so wird es nöthig auch den im Kothe entleerten Stickstoff zu bestimmen. In dem Folgenden ist deshalb auch der Antheil im Kothe mit berücksichtigt, wobei gleich bemerkt werden mag, dass derselbe, obwohl sehr gering im Vergleiche zum Stickstoff des Harnstoffs, bei der Aufstellung von Stoffwechselgleichungen Schwierigkeiten machen kann, weil er theils aus nicht resorbirten Nahrungsresten, theils aus Secreten der Verdauungsdrüsen, mithin auch aus einer Umsetzung von Körpersubstanz stammen kann.

Die vollständige Stickstoffabscheidung durch Koth und Harn, und im Harne des Hundes wieder beinahe ausschliesslich im Harnstoff wurde von *Voit* erwiesen, indem er zeigte, dass es gelinge einen Hund derart ins Stickstoffgleichgewicht zu bringen, dass derselbe an Körpergewicht weder gewinnt noch verliert, und sämmtlichen Stickstoff der Nahrung wieder im Harn und im Kothe ausgiebt. Dieser Versuch ist die Basis aller Berechnungen über den Stoffwechsel des stickstoffhaltigen Antheils des Thierleibes mittelst der Harnstoffbestimmungen.

Eine eigenthümliche Schwierigkeit erwächst denselben nur noch in der Bestimmung des Körpergewichtes. Die Thiere können wohl gewöhnt werden den Harn vollständig zu entleeren, aber die Kothentleerung ist nicht von gleicher Regelmässigkeit. *Bischoff* und *Voit* sahen sich deshalb bei ihren zahlreichen Versuchen genöthigt, das am Anfange der Versuchstage gefundene Körpergewicht durch Subtraction des von den vorhergehenden Tagen noch herrührenden Kothes zu corrigiren, ein Verfahren, das ohne Zweifel der Willkür Einfluss gestattet. Einzelne Kotharten lassen sich allerdings gut unterscheiden, so wenn auf den spärlichen, pechartigen Fleischkoth der braune, voluminöse Brodkoth folgt; wo indess die Nahrung nicht in dieser Weise wesentlich variirt, und alle äusseren und chemischen Unterschiede im Kothe fehlen, mussten die täglichen Kothmengen, wenn sie nicht entleert wurden, aus dem Gewichte der Nahrung berechnet werden. Der geringe Werth einer solchen Berechnung erhellt am besten aus der Angabe von *Bischoff* und *Voit*, dass das Nahrungsgewicht um das 5fache schwanken kann, während das des Kothes sich noch nicht um das doppelte ändert. Indess sind die Gewichtsmengen um welche es sich hierbei überhaupt handelt nur gering und der aus der Kothbestimmung herzuleitende Einwand findet nicht auf alle hier mitzutheilenden Angaben Anwendung, weil *Voit* später Mittel fand, den Koth der einzelnen Fütterungen abzugrenzen, durch Knochenstückchen z. B. oder dadurch, dass der Koth zweier Fütterungen, nach einer einzigen Mahlzeit im Tage, deutlich gesondert, wenn auch erst spät entleert wurde.

Unter solchen Prämissen wurde es nun möglich durch lange fortgesetzte Beobachtungen an demselben Thiere einen Ueberblick zu gewinnen über den

Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile, denn nach einmal hergestelltem Stickstoffgleichgewicht darf man schliessen, dass falls ein Stickstoffdeficit in den Ausgaben auftritt, stickstoffhaltige Substanz vom Thierleibe angesetzt worden sei, während bei überschüssigem Stickstoff in den Ausscheidungen umgekehrt stickstoffhaltige Leibessubstanz zersetzt sein musste. Die entsprechenden Körpergewichtsdifferenzen, welche *Bischoff* und *Voit* fanden, bestätigen dies auch vollkommen. Durch lange, über ein Jahr ausgedehnte Versuchsreihen zeigten sie den Einfluss verschiedener Ernährungsweisen wie folgt:

1) Eine den Stickstoffgehalt der Nahrung übertreffende Harnstoffausscheidung, ohne Hungerzustand tritt nie ein.

2) Dieses Verhältniss kann nur eintreten bei ungenügender Ernährung und gleichzeitigem Sinken des Körpergewichts, für einen Hund von 34 Kilo bei 176—1200 Grms. Fleischnahrung im Tage. Der Stickstoffverlust kann dabei 2,3—13,0 Grms., der Verlust an Körpergewicht 24—810 Grms. betragen.

3) Stickstoffdeficit im Harnstoff tritt auf bei gleichzeitigem Steigen des Körpergewichts, nach Fütterung mit 1800—2500 Grms. Fleisch im Tage, wobei der Stickstoffgewinn 10—26 Grms., der Körperzuwachs 241—1592 Grms. betragen kann.

4) Stickstoffdeficit im Harnstoff mit gleichzeitigem Sinken des Körpergewichtes kann eintreten bei 1800—2000 Grms. Fleisch täglich unter einem Stickstoffgewinn von 6,4—29,4 Grms. und einem Körpergewichtsverlust von 70—136 Grms.

In diesem letzteren Falle muss der Hund offenbar seine chemische Zusammensetzung ändern, d. h. der Gewichtsverlust kann nur stickstofffreie Körper betroffen haben, während er dafür relativ stickstoffreicher wurde. Dies stellt sich noch deutlicher heraus bei gemischter Nahrung, von Fleisch mit Fett, oder mit Brod.

Das Körpergewicht des Hundes sinkt nämlich unter überschüssiger Stickstoffausscheidung im Harnstoff; bei 150 Grms. Fleisch mit 250 Grms. Fett, und 700 Grms. Fleisch + 150 Grms Fett um 161—485 Grms., während der Stickstoffverlust 28,2—13,2 Grms. beträgt.

Ferner steigt das Körpergewicht um 4534—143 Grms. mit gleichzeitigem Stickstoffdeficit im Harnstoff (= 61—12 Grms), bei 250 Grms. Fett + 500—2000 Grms. Fleisch als Tagesnahrung.

In den Fällen, wo ein Gewichtsverlust des Körpers unter gleichzeitigem Gewinn an Stickstoff erfolgt, könnte man glauben, dass der letztere einer Harnstoffretention zuzuschreiben sei. Allein *Voit* hat die Unmöglichkeit einer so bedeutenden Harnstoffablagerung, besonders für die in Betracht kommenden Zeiten nachgewiesen, man muss also annehmen, dass der Stickstoffreichthum entweder auf einem Ansatze stickstoffreicherer Körper, als das Eiweiss

ist, beruhe, oder dass unter diesen Verhältnissen grosse Mengen Wasser oder Fett zerstört werden, so dass ein eiweissreicherer Leib zurückbleibt. Ueber Fragen dieser Art kann natürlich nicht eher entschieden werden, als bis neben der Stickstoffausscheidung auch noch die des Wasserstoffs und des Kohlenstoffs durch Haut und Lungen gleichzeitig gemessen worden ist. Aber auch hiermit würde die Aufgabe nicht vollkommen gelöst sein, weil dieselbe bei jeder weiteren Umgrenzung der Fragestellung dann schliesslich noch die Untersuchung des Thierleibes selbst erfordern würde.

Aus diesen Ueberlegungen erhellen zugleich die Grenzen, welche der Stoffwechselstatistik als physiologischer Methode gezogen sind, denn wenn wir in der That mit grossen Mitteln und ungeheurer Mühe alle Einnahmen und alle Ausgaben des Thierkörpers festgestellt haben, so wissen wir von den Processen in ihm, deren Kenntniss doch mit dem Begriffe der Physiologie zusammenfällt, etwa soviel, wie wir über die chemische Constitution eines Körpers aus der Elementaranalyse erfahren.

Die Harnstoffausscheidung ist nicht bloss abhängig von der Menge und Mischung der eigentlichen Nährstoffe, sondern auch von dem Gehalte an Chlornatrium, dessen Genuss nach *Voit's* genauen Bestimmungen den Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Körpertheile merklich steigert. Die damit bedingte Steigerung der Harnstoffausscheidung ist unabhängig von der gleichzeitigen Wasserausscheidung, sowie von der durch das Salz gewöhnlich gesteigerten Wasseraufnahme; will man sich indess eine Vorstellung von der Wirkung des Salzes machen, so bleibt kaum eine andere Möglichkeit, als anzunehmen, dass dasselbe irgendwie die Strömung der Flüssigkeiten beeinflusse, welche Träger der zu zersetzenden stickstoffhaltigen Stoffe im Organismus sind. (*Voit.*) Eine alte und oft wiederholte Behauptung, dass gewisse Reizmittel der menschlichen Nahrung, namentlich der Kaffee, den Stoffwechsel verlangsamten, ist durch *Voit* widerlegt, da kein Einfluss des Kaffeegenusses auf die Harnstoffabscheidung bemerkbar wurde.

Des geringen Einflusses der Muskelarbeit auf die Harnstoffausscheidung wurde schon oben in der Muskelchemie gedacht. *Voit's* unerwartete Beobachtung, dass die Muskelarbeit höchstens eine sehr geringe Steigerung des ausgeschiedenen Harnstoffs bewirkt, ist neuerdings durch eine von ihm gemeinschaftlich mit *Pettenkofer* vorgenommene Untersuchung am Menschen auch für einen Zeitraum von weniger als 24^h, für einen Ruhe- und einen Arbeitstag nämlich von je 12 Stunden, bestätigt worden. Bei gleicher Nahrung entleerte ein gesunder Mann am Ruhetage, ohne absichtliche Anstrengung 21,7 Grms $\overset{+}{U}r$, am Arbeitstage, nach ermüdender körperlicher Anstrengung nur 20,1 Grms. $\overset{+}{U}r$. Sollte es sich herausstellen, dass bei reiner Fleischnahrung während der Arbeit zugleich die CO_2-Abgabe durch Haut und Lungen sehr erheblich steigt, wie vorauszusehen, so muss offenbar das Nahrungs-

eiweiss im Thierkörper gespalten werden in stickstofffreie Körper einerseits, die in den Muskeln während der Arbeit verbrennen, und in stickstoffreichere Stoffe andrerseits, deren Menge durch die Arbeit nicht direct verändert wird. Für die ersteren liegen bereits Andeutungen vor in der Entstehung des Leberglycogens bei ausschliesslicher Fleischdiät.

Der Harnstoff selbst in's Blut gebracht oder mit der Nahrung genossen scheint im Körper keiner weiteren Zersetzung fähig, denn die Ausscheidung durch den Harn wird hierbei entsprechend vermehrt. Dasselbe geschieht nach dem Genusse mancher Stoffe, aus welchen der Harnstoff durch künstliche Zersetzung (Oxydation) erzeugt werden kann, so nach dem Genusse von Harnsäure (*Zabelin*), wie behauptet wird auch nach Guanin und Glycocoll. (?)

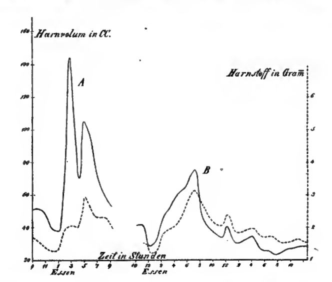
Bei höherer Lufttemperatur wird unter sonst gleichen Verhältnissen weniger $\overset{+}{\mathrm{Ur}}$ abgeschieden, als bei niederer (*Kaupp*), eine Thatsache, welche wahrscheinlich mit der im Schweisse gesteigerten $\overset{+}{\mathrm{Ur}}$-Abscheidung zusammenhängt. Nach *Kaupp* ist die 24stündige Harnstoffmenge auch geringer bei seltener Entleerung der Blase, als bei häufiger. Es liegt nahe dieses Factum auf die *Hermann*'sche Beobachtung zu beziehen, dass nach Verschluss des Ureters, die Absonderung der Niere unter dem dann erhöhten Drucke im Ureter Veränderungen zum Nachtheile des secernirten Harnstoffs erleidet.

Unsere Erfahrungen über die tägliche Harnstoffentleerung in Krankheiten sind sehr unvollkommen, obwohl Angaben darüber in unübersehbarer Menge vorliegen. Seit den Arbeiten von *Bischoff*, *Voit* und *Pettenkofer* wird sich Niemand mehr der Einsicht verschliessen können, dass Bestimmungen dieser Art kaum Werth haben, wenn nicht die Nahrung der Kranken und ihr Körpergewicht zugleich gründlich controlirt werden. Aus den älteren Erfahrungen ist als sicher gestellt hervorzuheben, die Steigerung der Harnstoffabscheidung im Typhus und im Diabetes, die Verminderung nach vielen Nierenerkrankungen, im Allgemeinen bei der Gruppe von Zuständen die als Morbus Brightii bezeichnet werden.

Stündliche Harnstoffabscheidung. So constant unter gleichen Ernährungsverhältnissen die Summe des ausgeschiedenen Harnstoffs in 24^h sein kann, so unterliegt sie doch während dieser Zeit wesentlichen Schwankungen, die indess wieder eine unverkennbare Regelmässigkeit zeigen. In der Nacht wird ausnahmslos weniger $\overset{+}{\mathrm{Ur}}$ durch die Nieren abgesondert, als am Tage, bei 37 Grms $\overset{+}{\mathrm{Ur}}$ in 24^h z. B. (Körpergewicht = 60 Kilo) 20—21 Grms im Tage, 16—17 Grms. in der Nacht. Die älteren Angaben *Becker's* und die neueren von *Voit* stimmen darin überein, dass die stündliche Harnstoffmenge nach dem Erwachen zuerst etwas sinkt, dann nach dem Essen bis zum Abend beträchtlich steigt, und in der Nacht wieder sinkt.

Die folgenden Curven von *C. Ludwig* construirt, zeigen den Gang der Harnstoffcurve, *A* nach *Becher*, *B* nach *Voit*.

Aus den Curven ist zugleich ersichtlich wie die Harnstoffmengen im Allgemeinen mit dem Harnvolumen steigen und fallen, wie also der Gang der



Wasserabscheidung zugleich den des Harnstoffs beherrscht. Demnach ändert sich die procentische Menge des Harnstoffs im Harn sehr wenig, trotz der grossen Schwankungen der absoluten Tagesquantitäten.

Ort der Harnstoffbildung.

Nach der Entdeckung des Harnstoffs im Nierensecrete wurde von allen Physiologen angenommen, der Harnstoff entstehe in der Drüse, welche ihn absondere: in der Niere. Auf diesem, wenn man will, naiven, Standpuncte stehen wir noch heute hinsichtlich der meisten die Secrete componirenden Stoffe, und allem Anschein nach ist man auch für den Harnstoff theilweise im Begriffe, auf denselben zurückzukehren.

Die Quelle des Harnstoffs kann wegen seines Stickstoffgehaltes nur der stickstoffhaltige Theil der Nahrungsmittel sein: Die Eiweisse und die Leimstoffe; aber wenn wir sagen, der Harnstoff entstehe aus dem Eiweiss, so ist damit nicht gemeint, dass das Eiweiss direct, ohne Vorstufe, in einmaliger Zersetzung den Harnstoff liefere. Für einen Theil des Harnstoffs können wir dies beweisen, weil wir wissen, dass der Organismus in grosser Zahl und

Menge stickstoffhaltige Stoffe der sog. regressiven Metamorphose bildet, die nicht Harnstoff sind und deren Stickstoff schlechterdings nicht anders aus dem Körper entweichen kann, als in Gestalt des Harnstoffs. Leucin, Tyrosin schon im Darmcanal direct aus Eiweiss gebildet, Glycocoll, Taurin in der Leber, das Leucin der Drüsen, Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin, Kreatin, Neurin in Drüsen, Muskeln und Nerven sind zweifellos diese Vorstufen, wir können darum behaupten an der Harnstoffbildung betheiligten sich alle Organe und Säfte, und das Suchen nach dem Orte der Harnstoffbildung sei darum müssig. In diesem weiten Sinne ist darum auch von der Frage abzusehen, man hat statt ihrer nur zu untersuchen, ob ein Theil des Harnstoffs irgendwie in directer Verbrennung des Eiweisses entstehe, und wo der andere Theil aus den genannten Vorstufen hervorgehe.

Es giebt nun keine einzige Thatsache, welche die erstere Enstehungsweise des Harnstoffs auch nur andeutete, alle Speculationen darüber wo das Eiweiss unter Harnstoffbildung verbrenne, ob im Blute, in dessen Plasma oder dessen Körperchen, ob in dem allgemeinen durch Canäle begrenzten Plasma der Lymphe, oder ob im plasmatischen oder in dem festen Theile der Gewebe und Organe sind demnach durchaus verfrüht, und namentlich bieten die mitgetheilten Thatsachen über den allgemeinen Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile gar keine Anknüpfungen für sämmtliche Fragen dieser Art. Wir lassen deshalb den mit so grossen Eifer seit Beginn der Stoffwechselstatistik geführten Streit über das Bestehen einer sog. Luxusconsumption, d. h. einer directen Entstehung des Harnstoffs aus Eiweissverbrennung im Blute, unberührt, und heben zur Begründung dafür nur hervor, dass jede Berechtigung fehlt einen Gegensatz zwischen dem Blute und den Geweben, oder zwischen dem Plasma des Blutes oder dem der Gewebe aufzustellen. Endlich muss noch bemerkt werden, dass es in der Sache nichts ändern würde, wenn diejenigen, welche nach dem Orte der Harnstoffbildung aus Eiweiss suchen, auch nicht die Vorstellung damit verbinden, dass das Eiweiss direct mit einem Schlage zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser verbrenne, sondern erst Zwischenstufen durchlaufe, weil in ihrem Sinne doch die sämmtlichen vom Eiweiss beginnenden mit dem Harnstoff endenden Processe an den gesuchten Orten localisirt bleiben müssten. Ueberdies hat *Bischoff*, der eifrigste Streiter wider die sog. Luxusconsumption, selbst zugegeben, dass keine bindenden Beweise dafür noch dagegen existirten, sondern dass es nur zum guten Tone gehöre, dieselbe zu bestreiten. Diese Auffassung der Frage als Modesache beweist, dass sie überhaupt ohne ernstes Interesse aufgeworfen.

Die grosse Frage um welche es sich zunächst handelt, ist die, ob das Secretionsorgan des Harnstoffs, die Niere, sich an seiner Bildung betheilige. Seit mehr als vierzig Jahren hat man sich gewöhnt unbedenklich die Thätigkeit der Niere in diesem Sinne zu streichen. Nur die Rolle des Filtrirapparats

blieb dem Organe in der allgemeinen Anschauung gesichert. Nachdem man bis zum Jahre 1823 ebenso allgemein angenommen hätte, der Harnstoff sei das Product der Nierenfunction, erklärten *Dumas* und *Prévost*, die Ansicht sei ganz zu verwerfen, denn nach Exstirpation der Nieren finde sich der Harnstoff im Blute angehäuft. Es hat nicht an zahlreichen Bestätigungen dieser Angabe gefehlt, so oft der Gegenstand in einer fast ununterbrochenen Kette von Arbeiten bis auf den heutigen Tag auch wieder aufgenommen worden ist. Gewiss ist an der wichtigen von *Dumas* und *Prévost* festgestellten Thatsache nicht zu zweifeln, aber die weitgreifenden Folgerungen, welche ein Menschenalter hindurch daraus gezogen, sind schwerlich gerechtfertigt.

Soll der Harnstoffgehalt des Blutes und der Gewebe nach Nephrotomie beweisen, dass die Niere unbetheiligt sei an der Harnstoffbildung, so muss bewiesen werden, dass der Thierleib wenigstens annähernd die Menge Harnstoff aufspeichert, welche innerhalb derselben Zeit mit dem Harn abgesondert worden wäre. Man kann zugeben, dass die Harnstoffproduction nach der Nephrotomie erheblich sinke, weil z. B. die Resorption der Nahrung gestört werde oder weil andere secundäre Störungen, z. B. die verhinderte Wasserausscheidung den allgemeinen Stoffwechsel beeinflussen können, allein man müsste doch fordern, dass wenigstens das Quantum Harnstoff sich aufspeichere, welches ein Thier im äussersten Hungerzustande noch producirt. Dieser Beweis ist nicht geliefert, ja viele Untersucher haben überhaupt die Harnstoffanhäufung gar nicht finden können. Immer unter dem Einflusse der Meinung, dass die Anhäufung stattfinden müsse, wurde dann nach Auswegen gesucht, durch welche der Harnstoff entschlüpft sein könne: So sind die Annahmen entstanden, dass er umgewandelt werde in kohlensaures Ammoniak und durch Haut und Lungen entweiche, oder, dass er in den Nahrungscanal abgesondert werde um mit dem Erbrochenen und dem Kothe ausgeschieden zu werden. Die Annahme der Umwandlung des Harnstoffs im Blute in kohlensaures Ammoniak nach der Nephrotomie ist durch zahlreiche Untersuchungen vollkommen widerlegt, es bleibt also nur die Ausscheidung durch Magen und Darmschleimhaut zu berücksichtigen. Diese scheint allerdings zu existiren, da *Nysten* und *Barruel*, *Marchand* und *Lehmann* versichern im Magen nephrotomirter Hunde Harnstoff gefunden zu haben.

Bernard und *Barreswil* sowie *Stannius* fanden nach Nephrotomie freilich im Magen keinen Harnstoff, wohl aber kohlensaures Ammoniak oder viel Salmiak, und die erstern geben an, dass der Mageninhalt durchaus urinöse Beschaffenheit, namentlich den entsprechenden beim Hunde unverkennbaren Geruch annehme. Man könnte demnach zugeben, dass der Harnstoff nach Nephrotomie durch die Magenschleimhaut ausweiche, und dass er sich einmal secernirt im Magen bei Anwesenheit von Fermenten in kohlensaures Ammoniak umwandeln kann. Nach *Hammond* kann auch Harnstoff- oder NH_3-Ausschei-

dung durch den Koth erfolgen. Als erwiesen ist anzusehen, dass eine Harnstoffvermehrung in der Regel nach der Nephrotomie im Blute erfolgt, ja es ist sicher constatirt, dass der Harnstoff sogar in Geweben auftritt, wo er sonst nie gefunden wird, so in der Leber, im Gehirn und in den Muskeln. In den letzteren wurde er zuerst von *Voit* bei der Choleraurämie gefunden, und zwar in grösserer Menge als im Blute, Beobachtungen, welche später auch für nephrotomirte Thiere bestätigt wurden. Diese Beobachtungen sind deshalb von besonderem Werthe gegenüber den Auffindungen des Harnstoffs im Blute, weil das normale Blut stets Harnstoff enthält, so dass nur quantitative Analysen und eine dabei gefundene Vermehrung des Harnstoffs entscheidend sein könnten.

Der Nachweis des Harnstoffs, ganz besonders aber seine quantitative Bestimmung im normalen oder urämischen Blute ist keineswegs einfach und zuverlässig. Die besten bis heute befolgten Methoden sind folgende: das Blut wird noch vor der Fibringerinnung in das vier- bis fünffache Volumen starken Alkohols gespritzt, von Coagulum abgepresst, das Filtrat mit Essigsäure sehr schwach angesäuert, so dass beim Erhitzen zum Sieden alles noch gelöste Albumin auscoagulirt, das geklärte Extract auf dem Wasserbade verdunstet und der Rückstand mit einem Gemische von absolutem Alkohol und Aether (*Hoppe-Seyler*) extrahirt. Dies so erhaltene filtrirte Extract in mässiger Wärme verdunstet hinterlässt einen Rückstand, aus welchem reine concentrirte Salpetersäure salpetersauren Harnstoff in Krystallen fällt. Dieselben sind immer noch mit Fett oder Fettsäuren verunreinigt, weshalb sie auf dem Filter wieder mit Alkoholäther zu reinigen sind. Endlich können sie aus wenig warmem Wasser umkrystallisirt werden. Ihr Gewicht genau zu bestimmen ist jedoch unmöglich, weil sie nie ganz frei von schmieriger Beimischung zu erhalten sind; auch muss die Bestimmung des Harnstoffs scheitern an der unvollkommenen Ausfällung, da die mit dem Harnstoff erhaltenen schmierigen Körper immer etwas Salpetersäure zersetzen und die so entstandene salpetrige Säure immer etwas Harnstoff zerlegt in Stickgas, Wasser und Kohlensäure.

Einfacher als das genannte Verfahren ist das von *Meissner* befolgte, welches in der Coagulation des eben gelassenen Blutes durch siedendes mit Essigsäure gerade hinreichend angesäuertes Wasser besteht. Das erhaltene eiweissfreie Extract wird dann behandelt wie schon angegeben. Die Methode ist bei kleinen Blutmengen leicht, bei grossen schwer auszuführen, weil Alles auf den richtigen Zusatz der Essigsäure ankommt, damit ein klares pigment- und eiweissfreies Extract erhalten werde.

Nach *Meissner's* Untersuchungen ist bei den Kaninchen sowohl nach Nephrotomie, wie nach Unterbindung der Ureteren die Zunahme des Harnstoffs im Blute leicht durch Schätzung zu constatiren, weniger leicht nach Nephrotomie bei Hunden. Angaben über die Grösse der Differenz zwischen dem Blute normaler und urämischer Thiere fehlen auch hier aus den erwähnten in der Unvollkommenheit der analytischen Methode liegenden Gründen.

Der höchste bis jetzt angegebene Harnstoffgehalt gesunden Menschenblutes beträgt 0,0165 pCt. (*Picard*. Methode ganz unzuverlässig), für krankhaftes Blut 0,243 pCt. bei Choleraurämie nach *Voit*. Zur Beurtheilung des Werthes dieser Zahlen mag daran erinnert werden, dass *Marchand* von 1 Grm.

Ūr, die er in 200 Grms. Serum, dessen Untersuchung viel genauer auszuführen ist, als die des Gesammtblutes, gelöst hatte, nur 0,2 Grms. wiederfinden konnte. So mangelhaft die angeführten Erfahrungen sind, so beweisen sie doch immer Eins, dass nämlich ein Theil des Harnstoffs ohne die Niere entstehen kann, dass der Organismus ausser der Niere auch Einrichtungen besitzt, durch welche die totale Zersetzung des Eiweisses unter Bildung von Harnstoff ermöglicht wird. Ueber den Ort sagen die Erfahrungen natürlich Nichts aus, als dass er eben ausserhalb der Niere liege. Zu schliessen, dass die Muskeln der Ort seien, wie *Voit* will, weil er in der Choleraurämie mehr Ūr im Fleische als im Blute gefunden habe, ist deshalb unberechtigt, weil 1) noch festzustellen ist, ob die Differenzen nicht in der Unvollkommenheit der Methode liegen, und weil 2) der Harnstoff auch vom Blute her in den Muskel abgelagert sein kann.

Auf *Hoppe-Seyler's* Anregung ist neuerdings ein anderes Verfahren zur Entscheidung der wichtigen Frage über die Nierenfunction eingeschlagen worden. Dasselbe besteht in der vergleichenden Untersuchung von Blut und Geweben nach Nephrotomie und nach Unterbindung der Ureteren. Die Methode fusst auf der Voraussetzung, dass die Harnstoffanhäufung sehr erheblich werden müsse gegenüber der allen Beobachtungen zufolge immer nur geringen Vermehrung nach Nephrotomie, wenn die Nieren sich an der Harnstoffbildung mitbetheiligten und ihr Product statt in die Blase in den Kreislauf zurückgäben. *Oppler* und *Zalesky* fanden in der That bei Hunden die Anhäufung des Harnstoffs sowohl im Blute wie in den Muskeln, auffälliger nach Ureterenunterbindung; *Perls* beobachtete Harnstoff in den Muskeln von Kaninchen nur nach dieser Operation, gar nicht nach Nephrotomie. Auch diese Resultate sind indess nicht schlagend, weil der wahre Boden des Vergleichs, weil nämlich eine zuverlässige Harnstoffbestimmung fehlt, und selbst wenn die Differenz gesichert wäre, so macht *Meissner* noch geltend, dass sie nur bei Hunden, nicht bei Kaninchen existire, wahrscheinlich wegen des Erbrechens der in den Magen ausgeschiedenen Harnstofflösung. Schon *Oppler* hatte beobachtet, dass die Hunde nach Nephrotomie gewöhnlich erbrachen, nach der Ureterenunterbindung nicht. Dass Kaninchen überhaupt nicht brechen können, ist bekannt, allein die *Meissner*'schen Einwände, welche hieraus hergeleitet werden, sind doch nicht ganz stichhaltig, weil nur die Secretion von Harnstoff in den Nahrungscanal, nicht die Entleerung daraus durch Erbrechen oder durch den Koth den Unterschied bedingen können. Dass Hunde nach Ureterenunterbindung keinen Harnstoff in das Verdauungscavum secerniren, und dass Kaninchen es weder nach Nephrotomie, noch nach Ureterenunterbindung thun, ist erst zu erweisen. Sollte dies nun wirklich geschehen, so ist wiederum für die zu erledigende Frage nicht viel gewonnen, wenn auch die Vorfrage im Sinne *Meissner's* entschieden wird, weil

wir aus *Max Hermann's* Beobachtungen wissen, dass die Niere nach Unterbindung der Ureteren in dieselben keinen Harnstoff mehr, sondern Kreatin absondert. Allem Anscheine nach stellt das Organ unter so veränderten Verhältnissen seine gewöhnliche Thätigkeit ein, und was es dann nach dem Nierenbecken hin nicht mehr zu leisten vermag, kann es auch nach dem Blut- und Lymphstrome hin versagen.

Als eine der Zwischenstufen der harnstoffgebenden Eiweisszersetzung wurde vorhin das Kreatin erwähnt. Dieser Körper ist von allen Beobachtern nach Nephrotomie in den Muskeln in vermehrter Menge gefunden worden. *Zalesky* fand im gesunden Hundefleische 0,058—0,066 pCt. Kreatin, nach der Nephrotomie beinahe 10 mal so viel = 0,4 pCt., nach Ureterenunterbindung nur etwa die halbe Steigerung hiervon = 0,264—0,299 pCt. Hierauf sucht *Zalesky* die Hypothese zu stützen, dass das Kreatin der Muskeln zur Niere gelange, um dort unter Bildung von Harnstoff weiter zersetzt zu werden. Diese ursprünglich von *Hoppe-Seyler* gefasste, auch von *Oppler* geäusserte Vermuthung würde eine Stütze finden in dem nicht zu bezweifelnden Vorkommen des Kreatins in der Niere, und in der merkwürdigen Entdeckung *M. Hermann's*, dass das unter 40 Mill. Hg-Druck abgesonderte Nierensecret statt Harnstoff sehr viel Kreatin enthält. *Heynsius* hat endlich zu beweisen gesucht, dass die Niere nach dem Tode bei Körpertemperatur in sich Harnstoff bilde, eine Angabe, die indess durch die vorgebrachten Thatsachen nicht genügend gerechtfertigt wird.

Aus allem für und wider Vorgebrachten geht für den Augenblick nur hervor, dass ein Theil des Harnstoffs sicher nicht in der Niere gebildet wird; wie gross dieser Antheil sei, und ob die Niere überhaupt den anderen Theil schaffe, ist weder bewiesen noch widerlegt. Die Gründe für die eben gegebene ausführliche Darstellung der in dieser Hinsicht gemachten Anstrengungen werden aus den folgenden Mittheilungen über die Harnsäure erhellen.

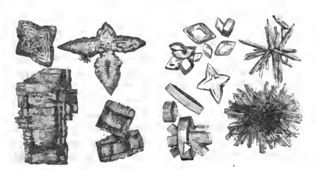
Die Harnsäure.

Die Harnsäure findet sich im menschlichen Harn constant, jedoch in geringer Menge. In grosser Menge und, wie es scheint, vom Harnstoff nicht begleitet, wird sie ausgeschieden bei den Vögeln und vielen Reptilien. Der Harn dieser Thiere ist schon in den gestreckten Sammelröhren der Niere breiig, und wird statt in eine Harnblase in die Kloake entleert, woselbst er sich mit den Fäces mischt. Im Harne der Pflanzenfresser fehlt die Harnsäure zuweilen, obwohl sich in gewissen Organen der Thiere Spuren davon finden, so in der Leber, Milz, Niere, dem Pankreas, im Gehirn und in den Muskeln. Gleiches gilt für die reinen Fleischfresser, deren Harn häufig keine Harnsäure oder nur sehr schwer nachweisbare Spuren enthält. Die Pflanzenfresser

scheiden, so lange sie von der Mutter genährt werden, im erwachsenen Alter auch nach erzwungener Fleischkost und beim Hunger etwa so viel Harnsäure ab wie der Mensch. Nach reiner Pflanzenkost wurde die Harnsäure in dem Harne des Kaninchens, des Rindes, des Pferdes und der Ziege auch nicht ganz vermisst (*Brücke*, *Meissner*).

Zur Darstellung der Harnsäure dienen die Excremente der Vögel und Schlangen. Trockene Schlangenexcremente enthalten 60 pCt. Harnsäure, gebunden an Ammoniak, Kalk und Magnesia. Dieselben werden mit Soda und Kalkhydrat ausgekocht, wobei kohlensaurer Kalk und harnsaures Natron entstehen. Die Lösung des unreinen Natronsalzes kann auf verschiedene Weise gereinigt, namentlich von einer holzfarbenen, färbenden Materie, befreit werden. Man leitet entweder Kohlensäure ein, wodurch saures harnsaures Natron schon etwas reiner gefällt wird, oder man fällt mit Chlorammonium saures harnsaures Ammoniak. Die Salze mit Chlorwasserstoff behandelt liefern die Harnsäure. Falls die Säure noch nicht weiss ist, wird sie durch Wiederholung des Verfahrens ganz gereinigt, oder indem man sie in concentrirter Schwefelsäure löst und durch Eingiessen dieser erst durch Asbest filtrirten Lösung in viel Wasser wieder ausfällt. Die Eigenthümlichkeit der Harnsäure, Farbstoffe aufzunehmen, welche ihre Reinigung so erschwert, tritt nirgends deutlicher hervor als im menschlichen Harn, so dass man von jedem gefärbten Sedimente meist behaupten kann, dass es aus Harnsäure oder deren Salzen bestehe. Aus menschlichem Harn dargestellte Harnsäure ist auch weit schwieriger weiss zu gewinnen, als die ursprünglich schon weniger gefärbte Säure des Schlangen- und Vogelharns.

Die Harnsäure, $C_{10} H_4 N_4 O_6$, bildet im reinen Zustande ein leichtes, glänzendes, aus sehr kleinen rhombischen Prismen bestehendes Pulver. Die Krystalle der unreinen, gefärbten Harnsäure sind in der Regel grösser und besser ausgebildet. Man erhält sie in allen Varianten durch langsame oder



Harnsäure aus menschlichem Harn.

Schnell ausgeschieden. Langsam ausgeschieden.

schnelle Ausscheidung aus menschlichem Harne bei schwachem oder starkem Ansäuren mit Essigsäure oder Salzsäure, auch durch blosses Stehenlassen des Harns, wobei eine Nachsäuerung eintritt, während welcher die Harnsäure ausgeschieden wird. Charakteristisch ist ausser der Form noch die gelbe, braune, oft violette Farbe der Krystalle.

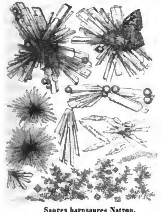
Die Harnsäure ist erst in 14000 Th. kaltem, in 1800 Th. heissem Wasser löslich, ganz unlöslich in Alkohol und in Aether. In wässrigen, auch alkoholischen Extracten thierischer Theile kann sich jedoch mehr Harnsäure lösen, als hiernach anzunehmen wäre. Um sie daraus abzuscheiden, bedient man sich zweckmässig der Fällung mit Bleiessig, wodurch sie wenigstens nach 24stündigem Stehen vollständig ausgefällt wird. Auch in neutralen phosphorsauren, kohlensauren, milchsauren und essigsauren Alkalien ist die Harnsäure etwas löslich, indem sie denselben einen Theil der Base entzieht unter Bildung saurer Salze. Mit Ausnahme der Alkalisalze sind alle Harnsäuresalze fast unlöslich, ebenso das Ammoniaksalz. Auch die sauren Alkalisalze sind sehr schwer löslich. Abgesehen von dem seltenen oder spärlichen Vorkommen der Kalk- und Magnesiasalze können im Organismus auftreten die Natron- und Ammoniaksalze.

Im menschlichen Harne bedingt, wie *Liebig* gefunden, die Harnsäure vorzugsweise die normale saure Reaction. Der Harn enthält saures phosphorsaures Natron neben saurem harnsaurem Natron und Ammoniak, ein Gemisch, das künstlich sehr leicht nachgeahmt wird durch Lösen reiner Harnsäure in gewöhnlichem phosphorsaurem Natron, wobei aus der ursprünglich stark alkalischen Flüssigkeit eine intensiv saure entsteht.

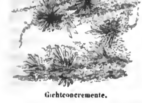
Kühlt man ganz frisch entleerten menschlichen Harn auf 0° ab, so scheidet derselbe, falls er nur einigermaassen concentrirt ist, die präexistenten Harnsäuresalze in Form einer milchigen Trübung ab, die sich beim Erwärmen auf 37° C. sogleich wieder löst. Die Trübung durch längeres Stehen in der Kälte als leichter Bodensatz gesammelt ist stets amorph und besteht, wie *Wicke (jun.)* zuerst bewiesen hat, aus einem Gemisch von viel saurem harnsauren Natron mit wenig saurem harnsauren Kali und saurem harnsauren Ammoniak. Durch Lösen in heissem Wasser und langsames Abkühlen gelingt es, aus diesem Niederschlage Krystalle der verschiedensten Formen zu erzielen und somit künstlich die im Harne zuweilen schon bei der Entleerung, häufiger nach seiner Zersetzung auftretenden Sedimente nachzuahmen.

Diese Sedimente bestehen entweder aus freier Harnsäure, deren Formen jeder Zeit leicht kenntlich sind, oder aus ihren beiden genannten Salzen. Grössere Krystalle darin sind ausnahmslos saures harnsaures Natron, dagegen ist es für kleinere Nadel- und Stechapfelformen auch für manche offenbar aus Krystallen zusammengeformte Kugeln noch zweifelhaft, ob sie dem Natron- oder dem Ammoniaksalze angehören. Künstlich kann man alle krystallinischen Formen erzeugen aus dem Natronsalze, aber nie ein krystallinisches

Ammoniaksalz, vielmehr lässt sich nachweisen, dass das amorphe saure harnsaure Ammoniak erst dann mit Krystallen untermengt auftritt, wenn es Ammoniak verliert, was schon unter Einwirkung des Wassers in mässiger Wärme geschehen kann, und diese Krystalle sind zweifellos beigemengte freie Harnsäure. Im Harne dagegen scheiden sich häufig Urate in Kugeln, Stechapfel- oder Morgensternformen u. s. w., auch in Haufwerken sehr feiner Nadeln aus, wenn derselbe durch Zersetzung des Harnstoffs schon sehr ammoniakreich geworden ist, so dass an freie Harnsäure nicht mehr zu denken ist. In diesen Fällen nimmt man an, dass das Sediment krystallisirtes harnsaures Ammoniak enthält, weil es beim Verbrennen erstens unverhältnissmässig wenig Soda hinterlässt, und weil es mit Natron erwärmt viel Ammoniak entwickelt. Wie schon erwähnt, kann sich auch das harnsaure Natron amorph ausscheiden. In der beistehenden Zeichnung ist die amorphe Ausscheidung im untern Theile dargestellt, dazwischen kleine Octaeder von oxalsaurem Kalk. Sedimente dieser Art können in saurem und in alkalischem Harn auftreten. Wie man sieht, gleichen die Krystalle des Salzes ganz denen der Gelenkconcremente bei Arthritis.

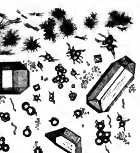


Saures harnsaures Natron.



Gichtconcremente.

Die in der folgenden Figur neben den grossen Krystallen von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia, Kalkoxalat und ausser den sehr kleinen Gährungspilzchen des Harns dargestellten Formen von Uraten treten nur in alkalischem Harn auf. Sie sind es, welche allgemein für harnsaures Ammoniak gehalten werden.



Sediment mit saurem harnsauren Ammoniak aus alkalischem Harn.

Alle diese Sedimente lösen sich auf Zusatz von Essig- oder Salzsäure unter Abscheidung neuer Krystalle der immer leicht kenntlichen freien Harnsäure.

Das saure harnsaure Natron hat die Zusammensetzung $C_{10} H_3 Na N_4 O_6$. Das Salz einiger Sedimente und der Gichtconcremente

hat öfter die Zusammensetzung $C_{10}\,H_4\,N_4\,O_6 + C_{10}\,H_3\,Na\,N_4\,O_6$. Harnsaures Ammoniak, das nur als saures Salz existirt, ist $= C_{10}\,H_3\,(N\,H_4)\,N_4\,O_6$.

Harnsaurer Kalk und harnsaure Magnesia kommen als saure Salze zuweilen in Nieren und Blasenconcrementen vor.

Zur Erkennung der Harnsäure dienen ihre Krystalle, die Schwerlöslichkeit derselben, die Löslichkeit in Alkalien, Fällbarkeit der Lösung durch Säuren, auch durch CO_2, so wie durch Salmiak und hauptsächlich die Murexidprobe. Eine Spur Harnsäure wird auf einer Porzellanschale mit Salpetersäure befeuchtet und erwärmt, wobei unter Gasentwickelung (CO_2, N) schnell Lösung eintritt. Später bleibt ein zwiebelrother Rückstand, welcher in Berührung mit Ammoniakdämpfen intensiver roth wird. Nach dem Erkalten mit Natron befeuchtet, löst sich derselbe zu einer tief purpurblauen, beim Erwärmen sich wieder entfärbenden Lösung auf.

Die Bestimmung der Harnsäure geschieht durch Ansäuern eines gemessenen Harnvolums mit Salzsäure und Wägung der nach 24 h. gesammelten, trockenen Säure. Der Verlust, welcher durch unvollkommene Ausfällung entsteht, wird compensirt durch den Farbstoff, der sich mit den Harnsäurekrystallen niederschlägt (*Heintz*).

Die Constitution der Harnsäure ist noch nicht durch die Synthese festgestellt. Nach *Baeyer's* Hypothese ist die Harnsäure das Tartronyldicyanamid $= C_6\,H_2\,O_6\,(NH,\,C_2\,N_2)$, eine Anschauung, welche ihre ungemein zahlreichen und interessanten Zersetzungsproducte übersichtlich ordnet. Die Harnsäure ist zweibasisch. Durch längeres Erwärmen mit Natron wird sie zersetzt unter Bildung von Uroxansäure und Ammoniak. Dies ist der Grund, weshalb alle Harnsäureverbindungen beim Erwärmen mit Natron immer etwas NH_3 entwickeln, so dass diese Probe trügerisch wird, wenn sie zur Prüfung auf harnsaures Ammoniak dienen soll. Beim Erhitzen verflüchtigt sich die Harnsäure nicht: sie wird zersetzt und liefert Harnstoff, Cyanursäure, Blausäure und kohlensaures Ammoniak. Beim Schmelzen mit Kalihydrat bilden sich Cyankalium, cyansaures Kali und kohlensaures Kali. Bei allen Oxydationen, durch Salpetersäure, Bleisuperoxyd, Salzsäure und chlorsaures Kali, auch durch Ozon zerfällt sie in Verbindungen, welche auch physiologisch von grossem Interesse sind, weil sie sämmtlich den Harnstoffen zugehören. Mit kalter starker Salpetersäure oder mit Salzsäure und chlorsaurem Kali behandelt entstehen aus der Harnsäure Alloxan und Harnstoff.

$$C_{10}\,H_4\,N_4\,O_6 + 2\,HO + 2\,O = \underbrace{C_8\,H_2\,N_2\,O_8}_{\text{Alloxan}} + \underbrace{C_2\,H_4\,N_2\,O_2}_{\text{Ur.}}$$

Das Alloxan ist Mesoxalylharnstoff $= \left.\begin{matrix} C_2\,O_2 \\ (C_6\,O_6) \\ H_2 \end{matrix}\right\}N_2$.

Hieraus entsteht durch Reduction mit Schwefelwasserstoff Alloxantin,

$$2\,(C_8\,H_2\,N_2\,O_8) + 2\,H = C_{16}\,H_6\,N_4\,O_{16}$$
Alloxan — Alloxantin

und bei noch weiter getriebener Reduction Dialursäure.

$$C_8\,H_2\,N_2\,O_8 + 2\,H = C_8\,H_4\,N_2\,O_8$$
Alloxan — Dialursäure.

Alloxan mit Basen behandelt liefert Alloxansäure.

$$C_8\,H_2\,N_2\,O_8 + 2\,HO = C_8\,H_4\,N_2\,O_{10}$$
Alloxan — Alloxansäure,

deren Verbindungen beim Kochen sich in Mesoxalsäure und Harnstoff spalten:

$$C_8\,H_2\,Ba\,N_2\,O_{10} + 2\,HO = C_6\,Ba\,O_{10} + \overset{+}{\underset{Ur}{C_2\,H_4\,N_2\,O_2}}$$
Alloxansaurer Baryt — Mesoxalsaurer Baryt. — Ur

Die Dialursäure ist ebenfalls ein Harnstoff, nämlich der Tartronyl oder Oxymalonylharnstoff $= \left.\begin{matrix} C_2\,O_2 \\ (C_6\,H_2\,O_6) \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2$.

Wird das Alloxan weiter oxydirt, so bilden sich Kohlensäure und Parabansäure.

$$2\,(C_8\,H_2\,N_2\,O_8) + 2\,O = 4\,CO_2 + 2\,(C_6\,H_2\,N_2\,O_6)$$
Alloxan — Parabansäure.

Die Parabansäure ist der Malonylharnstoff $= \left.\begin{matrix} C_2\,O_2 \\ (C_4\,H_2\,O_4) \\ H_2 \end{matrix}\right\} N_2$. Dieser, mit Ammoniak behandelt, liefert eine Säure, die Oxalursäure, welche zur Parabansäure in demselben Verhältnisse steht, wie die Alloxansäure zum Alloxan, nämlich 2 HO mehr enthält.

$$C_6\,H_2\,N_2\,O_6 + 2\,HO = C_6\,H_4\,N_2\,O_8$$
Parabansäure — Oxalursäure.

Auch die Oxalursäure ist ein Harnstoff, sie ist der Oxalylharnstoff, und zerfällt beim Kochen mit Wasser in Oxalsäure und in Harnstoff.

$$C_6\,H_4\,N_2\,O_8 + 2\,HO = C_4\,H_2\,O_8 + \overset{+}{\underset{Ur}{C_2\,H_4\,N_2\,O_2}}$$
Oxalursäure — Oxalsäure — Ur.

Wird die Harnsäure mit Bleisuperoxyd und Wasser gekocht, so bildet sich ein weisser Niederschlag von kohlensaurem Bleioxyd, und die Lösung enthält ausser etwas Oxalsäure und Harnstoff wiederum einen zusammengesetzten Harnstoff, den Glyoxalylharnstoff, d. i. das Allantoïn.

$$\overset{-}{\underset{Ur}{C_6\,H_4\,N_4\,O_6}} + 2\,HO + O_2 = C_8\,H_6\,N_4\,O_6 + 2\,(CO_2)$$
Ur — Allantoïn.

Das Allantoïn tritt auch im Harne auf während des fötalen Lebens und nach der Geburt, so lange die Thiere mit Milch ernährt werden. Die künstliche Darstellung dieses Körpers aus der Harnsäure wurde zuerst von *Liebig* und *Wöhler* entdeckt.

Das Allantoïn wird unter dem Einflusse von Fermenten, auch durch Iodwasserstoff zersetzt unter Bildung von Hydantoïn, und ebenfalls unter Abspaltung von Harnstoff.

$$\underset{\text{Allantoin}}{C_8 H_6 N_4 O_6} + 2 HI = \underset{\text{Ur}}{C_2 H_4 N_2 O_2} + \underset{\text{Hydantoin.}}{C_6 H_4 N_2 O_4} + 2 I.$$

Mit Alkalien gekocht nimmt das Allantoïn Wasser auf und zerfällt in Oxalsäure und Ammoniak.

$$\underset{\text{Allantoin}}{C_8 H_6 N_4 O_6} + 10 HO = 2 \underset{\text{Ox.}}{(C_4 H_2 O_8)} + 4 NH_3.$$

Die vorhin erwähnte Murexidreaction der Harnsäure beruht auf der Entstehung des Alloxans, des Alloxantins und von Ammoniak unter Einwirkung heisser Salpetersäure. Die zweckmässigste Methode der Darstellung des Murexids besteht im Vermischen einer kalt gesättigten Lösung von Alloxan mit gleichen Theilen einer heiss gesättigten von Alloxantin und Zusatz von NH_3 und Salmiak. Die vorher farblose Lösung färbt sich dann momentan bis zur Undurchsichtigkeit tief violett und scheidet gleich darauf das Murexid in prachtvollen, goldglänzenden, grünen Krystallen ab. Die allmähliche Bildung des Murexids bei der Probe wird durch das Folgende klar.

$$\underset{\text{Alloxantin}}{C_{16} H_6 N_4 O_{16}} + NH_4 Cl = \underset{\text{Uramil}}{C_8 H_5 N_2 O_6} + \underset{\text{Alloxan}}{C_8 H_2 N_2 O_8} + HCl + 2 HO.$$

$$4 \underset{\text{Uramil}}{(C_8 H_5 N_3 O_6)} + 2 O = 2 \underset{\text{Murexid}}{C_{16} H_5 (NH_4) N_5 O_{12}} + 4 HO.$$

(saures purpursaures Ammoniak).

Das Uramil ist das Dialuramid oder Diamid der Dialursäure, und da die letztere Oxymalonylharnstoff ist, der Amidomalonylharnstoff. Der Malonylharnstoff, d. i. die Barbitursäure, ist ebenfalls dargestellt (*Baeyer*).

Aus allen Zersetzungsweisen der Harnsäure geht hervor, dass sie bei eingreifender Oxydation schliesslich Oxalsäure und Harnstoff ergeben muss. An ihre Beziehungen zum Kreatin wurde schon in der Muskelchemie erinnert. Bei vollständiger Oxydation wird die Harnsäure zerlegt in Harnstoff und Kohlensäure, von denen der Harnstoff schliesslich auch noch in Kohlensäure und Ammoniak zerfallen kann.

Da der Organismus einen Antheil der Leibessubstanz und der Nahrung vollständig verbrennt, zu CO_2, HO und Harnstoff, einen anderen Theil aber nicht, wie das Auftreten der Harnsäure und vieler anderer organischer Bestandtheile des Urins beweist, so fragt es sich, ob irgend eins der vielen Zwischenproducte der Harnsäureoxydation im Körper oder im Harne auftreten könne. Einer der complicirteren Harnstoffe, das Alloxan, ist bis heute nur ein einziges Mal von *Liebig* in einer pathologischen Darmentleerung gefunden worden. Neuerdings wurde das Vorkommen von Alloxan auch in krankhaftem Harn behauptet, indess ohne genügende Beweise. Von den vielen Zersetzungsproducten der Harnsäure kommen demnach unter genauer festzustellenden Ver-

hältnissen im Organismus nur vor: das Allantoïn, die Oxalsäure, die CO_2 und der Harnstoff.

Diese Zersetzungsproducte liefert die Harnsäure, wie *Gorup-Besanez* gefunden, schon bei der Behandlung der in Wasser suspendirten Säure mit Ozon. Ist die Säure nur in Wasser suspendirt, so bilden sich nur Allantoïn, Harnstoff und Kohlensäure. Wird aber etwas Alkali zugesetzt, so dass die Harnsäure unter ähnlichen Verhältnissen der directen Oxydation unterliegt, wie im Organismus, so findet sich nach beendeter Zersetzung kein Allantoïn, sondern nur Oxalsäure, Kohlensäure, Harnstoff und Ammoniak treten auf. Das Ammoniak bildet sich hierbei wahrscheinlich nur durch secundäre Zersetzung des Harnstoffs. Der Process würde demnach in folgender Weise verlaufen.

$$\left.\begin{array}{llllll} 1 \text{ Aeq.} & \bar{U}r & C_{10} & H_4 & N_4 & O_6 \\ +\,6 \;\,,, & Aq. & & H_6 & & O_6 \\ +\,4 \;\,,, & O & & & & O_4 \\ \hline & & C_{10} & H_{10} & N_4 & O_{16} \end{array}\right\} = \begin{array}{llllll} 2 \text{ Aeq.} & \overset{+}{U}r & C_4 & H_8 & N_4 & O_4 \\ 1 \;\,,, & Ox & C_4 & H_2 & & O_8 \\ 2 \;\,,, & CO_2 & C_2 & & & O_4 \\ \hline & & C_{10} & H_{10} & N_4 & O_{16} \end{array}$$

und bei folgender Verbrennung der Oxalsäure

$$\left.\begin{array}{llllll} 1 \text{ Aeq.} & \bar{U}r & C_{10} & H_4 & N_4 & O_6 \\ +\,4 \;\,,, & Aq. & & H_4 & & O_4 \\ +\,6 \;\,,, & O & & & & O_6 \\ \hline & & C_{10} & H_8 & N_4 & O_{16}. \end{array}\right\} = \begin{array}{llllll} 2 \text{ Aeq.} & \overset{+}{U}r & C_4 & H_8 & N_4 & O_4 \\ 6 \;\,,, & CO_2 & C_6 & & & O_{12} \\ \hline & & C_{10} & H_8 & N_4 & O_{16}. \end{array}$$

Das Allantoïn findet sich, wie schon hervorgehoben, im fötalen Harne und im Harne der Kälber neben der Harnsäure, welche letztere nach dem Uebergange der Thiere zur Nahrung des ausgewachsenen Rindes mit dem Allantoïn daraus beinahe verschwindet. Oxalsäure ist ferner ein constanter Bestandtheil des Harns (s. unten), und wird besonders reichlich im harnsäurearmen Harne der Pflanzenfresser, deren Gewebe nachweislich Harnsäure enthalten, gefunden. Thiere, welche dagegen grosse Mengen von Harnsäure ausscheiden, wie die Vögel und Reptilien, entleeren durch die Nieren wohl Ammoniak, aber keinen Harnstoff. Man sieht bei dieser Zusammenstellung des Thatsächlichen, wie wichtig es sein würde zu wissen, ob diese Thiere auch keine Oxalsäure ausscheiden. Im Harne des Menschen soll unter Umständen bei Krankheiten, welche die innere Oxydation herabsetzen können, Allantoïn auftreten können, ebenso bei Hunden nach künstlich erzeugten Respirationsstörungen. *Wöhler* und *Frerichs* fanden ferner, dass dem Genusse von Harnsäure keine vermehrte Ausscheidung derselben im Harne folgt, sondern Vermehrung des Harnstoffs und der Oxalsäure. ***Zabelin*** fand indess bei einem Hunde, der nach Herstellung des Gleichgewichts zwischen Stickstoffaufnahme und -Ausgabe an zwei Tagen je 14 und 30 Grms. Harnsäure erhalten hatte, keine Oxalsäure im Harne, während er die Vermehrung des Harnstoffs bis zum siebenten Tage nach der Harnsäureaufnahme bestätigen konnte. Der

Stickgtoffgehalt des überschüssig ausgeschiedenen Harnstoffs entsprach genau dem der Harnsäure nach Abzug der mit dem Koth wieder entfernten.

Man ist leicht versucht, die Menge der Harnsäure im menschlichen Harn falsch zu schätzen, weil sie sich in sehr verschiedener Weise und Menge daraus abscheiden kann, ohne dass die Ursache gerade in auffälligen Schwankungen der Harnsäureprocente zu liegen braucht. Der Harn kann schon getrübt von Uraten oder von freier Harnsäure entleert werden, ohne dass weder die procentische noch die stündliche Menge vergrössert zu sein brauchen, ja dies pflegt sogar die Regel zu sein. Die bekannten entweder gleich entleerten oder sich schnell bildenden Uratsedimente Fieberkranker, Rheumatiker u. s. w. zeigen wohl veränderte Beschaffenheit des Harns an, keineswegs aber Vermehrung der Harnsäureausscheidung, wie oft wiederholte quantitative Bestimmungen schlagend erwiesen haben, denn die schnelle Abscheidung der Urate liegt in der Regel nur an einer Zunahme der übrigen Bestandtheile, oder an der Gegenwart anderer Säuren, welche die Harnsäure theils frei, theils als saure Salze niederschlagen.

Die mittlere tägliche Menge der Harnsäure beträgt bei gesunden Männern 0,4—1,5 Grms., nach *Bence Jones* für die viel und regelmässig Fleisch essenden Britten 0,4—0,6 Grms., nach *Lehmann* bei Fleischkost 1,2—1,5 Grms., bei Pflanzennahrung 1,0, bei starkem Zuckergenuss 0,74 Grms., nach *H. Ranke* bei Pflanzennahrung 0,7, bei Fleischkost 0,9 Grms. *Ranke's* Durchschnittszahlen für einen kräftigen, grossen jungen Mann ergeben als Minimum 0,445, als Mittel 0,648, als Maximum 0,875 Grms. Der Harn der Säuglinge ist immer sehr reich an Harnsäure; auch findet man in ihren Nieren häufig Infarcte von krystallinischen Uraten, welche die geraden Harncanälchen anfüllen. Innerhalb des Tages schwankt die Harnsäureausscheidung, also ihre stündliche Menge, beträchtlich, nach *Ranke* abhängig vom Verdauungsprocesse. Im nüchternen Zustande am niedrigsten, steigt sie ziemlich schnell nach der Mahlzeit an und sinkt nach einigen Stunden wieder zur ersten niedrigen Grenze zurück. Kurzes Fasten bringt schon beträchtliches Sinken hervor. Da die stündliche Menge mehr von dem Ernährungsacte und der Verdauung überhaupt abhängt, als von der Zusammensetzung der Nahrung, so knüpft *Ranke* die Hypothese daran, dass die Harnsäureausscheidung beherrscht werde von den Schwellungszuständen des harnsäurereichsten Organs, der Milz. Nach ihm soll während der Milzschwellung im Fieber, ferner bei lienaler Leukämie auch wirklich mehr Harnsäure ausgeschieden werden, weniger bei Gesunden und Kranken nach Genuss des milzabschwellend wirkenden Chinins.

Dieser einfache Zusammenhang zwischen Harnsäureentleerung, Fieber und Milzschwellung wird von Andern geleugnet, so von *Bartels*, der die Steigerung der Ausscheidung bei Leukämie nicht bestätigt fand, auch relativ zum gleichzeitig abgesonderten Harnstoff in verschiedenen Fällen von Milztumoren sie nicht constatiren konnte. Im Fieber wird die Harnsäure nach *Bartels*

nur dann vermehrt ausgeschieden, wenn Respirationsstörungen bestehen und in diesem Falle immer relativ auch zur Harnstoffausscheidung. Dasselbe wurde von ihm beobachtet bei Chlorose und in einem Falle geheilter Kohlenoxydvergiftung. Nach den vorhin erläuterten chemischen Beziehungen der Harnsäure zum Harnstoffe scheint es lohnend gerade das von *Bartels* zuerst beachtete quantitative Verhältniss beider Körper im Harn genauer zu verfolgen. Bei chronischer Arthritis sinkt die Harnsäureausscheidung auffällig (*Garrod*).

Ursprung der Harnsäure. In der Harnsäure secernirt und bildet der Thierleib eine aus ursprünglich eiweissartigem Nahrungsstoff durch Oxydation entstandene Verbindung, welche den Stickstoff theils als Cyan, die übrigen Elemente, Kohlenstoff und Wasserstoff, theils als Cyan (Cyanamid), theils zur Gruppe eines Oxydationsproductes aus der Malonsäure, der Tartronsäure vereinigt enthält. Da nicht alle Thiere die Harnsäure in grösserer Menge ausscheiden, sondern trotz nachweislicher Entstehung und Ablagerung dieses Körpers in inneren Organen an ihrer Stelle den daraus entstandenen Harnstoff, so mag zunächst an die schon erörterten mannigfachen künstlichen Zersetzungsweisen der Harnsäure erinnert werden, durch welche Harnstoff daraus entsteht. Es ist das Dicyanamid, dessen Tartronylverbindung die Harnsäure darstellt, und nachweislich entsteht aus dem daraus abgeleiteten Dicyanamidin Harnstoff.

$$\underbrace{C_4\,H_6\,N_4\,O_2}_{\text{Dicyanamidin}} + 2\,HO = 2\,(\underbrace{C_2\,H_4\,N_2\,O_2}_{\text{Ur.}})$$

Die Tartronylgruppe in der Harnsäure kennzeichnet dieselbe als ein Product, das aus der allmählichen Oxydation von Stoffen hervorgegangen sein kann, welche den fetten Säuren angehören, oder Fettsäuregruppen enthalten, so dass die Constitution der Harnsäure zur Annahme fetter Säuren in den Eiweissstoffen, aus welchen sie der Organismus nachweislich bilden muss, nöthigt. Durch fortschreitende Oxydation entsteht aus der Propionsäure unter Austritt von Wasser zunächst die Fleischmilchsäure, aus dieser als folgende Stufe die Malonsäure und hieraus weiter in derselben Weise die Tartronsäure. Durch Reduction der Harnsäure werden also diese stufenweis auf einander folgenden Säuren erhalten werden können, durch Oxydation die auf die Tartronsäure gleicher Weise folgenden Säuren, nämlich die Mesoxalsäure, die Oxalsäure, schliesslich die Kohlensäure. Bei der Schilderung der Zersetzung der Harnsäure wurde gezeigt, dass diese Säuren auch factisch entstehen, meist aber eingetreten in den gleichzeitig entstandenen Harnstoff, so dass als Reductionsproducte auftreten: der Malonylharnstoff (Parabansäure), der Amidomalonylharnstoff (Uramil); als Oxydationsproducte: der Mesoxalylharnstoff (Alloxan) und der Oxalylharnstoff (Oxalursäure). Beim Ausgange von andern Fettsäuren, wie von der Essigsäure, führt derselbe

Modus stufenweis fortschreitender Oxydation schliesslich ebenfalls zu Derivaten der Harnsäure oder zu stickstoffhaltigen Körpern, die schon als Leibesbestandtheile und Producte kennen gelehrt wurden. Die Essigsäure ist enthalten im Kreatin und im Glycocoll; aus ihr entsteht durch Oxydation die Glycolsäure, aus dieser die Glyoxalsäure, welche im Glyoxalylharnstoff (Allantoïn) enthalten ist, hieraus endlich die Oxalsäure. Umgekehrt liefert die Malonsäure, unter Ausscheidung von Kohlensäure, Essigsäure, denn die Amidomalonsäure zerfällt nach blossem Erwärmen ihrer Lösung in Amidoessigsäure (Glycocoll) und Kohlensäure.

Dass ein Theil der Harnsäure nicht in der Niere, sondern in anderen Organen gebildet werde, wird nicht bezweifelt, weil sie in denselben enthalten ist. Indess sind die Quantitäten auch bei den Vögeln und Reptilien verschieden gefunden worden. So fand *Zalesky*, wie schon früher *Strahl* und *Lieberkühn*, keine Harnsäure im Blute der Vögel, wenig in den Organen, während in den Muskeln von Reptilien, deren Gesundheitszustand freilich zu bezweifeln war, auch in den Gelenken, die Harnsäure und ihre Salze sogar als feste Ablagerungen beobachtet worden sind.

Hinsichtlich der Betheiligung der Niere wurde dasselbe Verfahren wie beim Harnstoff eingeschlagen: Untersuchung der Organe und Säfte von Vögeln und Reptilien nach Nephrotomie und nach Unterbindung der Ureteren. Bei Vögeln ist nur die letztere Operation ausführbar, beide Operationen gelingen aber bei Schlangen. *Zalesky* fand bei einer nephrotomirten Schlange, welche 23 Tage (? gelebt hatte, Harnsäureablagerungen nur an der Narbe der Bauchwunde und an der Stelle, wo früher die Nieren gelegen hatten. Der Harnsäuregehalt des ganzen Thieres belief sich auf 0,00094 pCt. Zwei Schlangen, welche 29 Tage nach Unterbindung der Ureteren starben, zeigten Harnsäureablagerungen an den vernarbten Operationsstellen, in der Rachenhöhle, im Oesophagus, Magen, Darm, Lungen, Leber, Gallenblase, Milz, besonders reichlich in der Niere, wo nur die Glomeruli frei geblieben waren. Zusammen enthielten die Muskeln, Knochen, Eingeweide und die Lungen 0,306 Grms. Harnsäure = 0,467 pCt. Wie man sieht, ist die procentische Differenz der Harnsäure bei den nephrotomirten Thieren und den Schlangen mit unterbundenen Ureteren sehr bedeutend, dennoch ist aber *Zalesky's* Schluss, dass die Nieren ganz überwiegend die Harnsäure bilden, nicht bindend. Dass die Harnsäure unzweifelhaft, wenn auch vielleicht nur zum Theil, ausserhalb der Nieren entstehen kann, lehren die Ablagerungen in den Operationsnarben der nephrotomirten Schlangen. Es bliebe also noch zu erörtern übrig, ob ein anderer Theil unzweifelhaft erst in der Niere gebildet werde. Um dies beurtheilen zu können, muss man wissen, wie viel fertige Harnsäure normale Schlangennieren vor der Ureterenunterbindung enthalten können. Dass sich stets in den geraden Harncanälchen, ja selbst in deren Epithel, bei den Schlangen abgelagerte Harnsäure findet, ist bekannt, und es

ist vollkommen denkbar, dass die vier Nieren der beiden Schlangen 3 Decigramme Harnsäure vor der Operation enthielten, die nur resorbirt zu werden brauchten, um die Zunahme des Harnsäuregehalts in den Organen hervorzubringen. Noch weniger entscheidend, wie diese Versuche an Schlangen, sind die von *Zalesky* an Vögeln angestellten, weil der in der Nephrotomie liegende Gegenversuch bei diesen Thieren nicht ausführbar ist. Unterbindung beider Ureteren der Gans oder des Huhnes erzeugt, wie schon *Galvani* gesehen hatte, in 18—34 Stunden den Tod, indem sich an den verschiedensten Stellen des Körpers kreidige, weisse Ablagerungen bilden. *Zalesky* fand diese aus sauren harnsauren Salzen bestehenden Ablagerungen auf allen serösen Häuten, auf der Zunge, dem Oesophagus, der ganzen Darmschleimhaut, in Form von Pfröpfen in den Labdrüsenmündungen, in der Gallenblase, auf dem Endocardium, in den Lungen, in allen Gelenken, auf der Conjunctiva und in den Lymphgefässen. Nur das Gehirn mit seinen Häuten und das Blut zeigten die Abscheidungen nicht. Doch gelang es, die Harnsäure im Blute chemisch nachzuweisen, was beim normalen Vogelblute schon *Lieberkühn* und *Strahl* nicht glückte. Auch die Nieren zeigen sich nach Ureterenunterbindung in- und auswendig incrustirt, nur die Glomeruli bleiben frei. Werden die Thiere etwa 18 Stunden nach der Operation getödtet, so zeigt sich die Harnsäureabscheidung nach *Zalesky* vorzugsweise in der Gegend der Nieren, von welchen sie auszugehen scheint. Das Argument, welches *Zalesky* aus diesem Umstande für die Harnsäureproduction in der Niere herzuleiten sucht, ist indess erschüttert durch die Beobachtung *Chrzonszczewsky's*, dass zur Zeit wo die Lymphgefässe noch keine weisse breiige Füllung zeigen, schon Harnsäure in den Bindegewebskörperchen und in den feinsten Saftcanälchen auftritt. Dieser Antheil der Harnsäure wird also höchst wahrscheinlich im Gewebe selbst gebildet.

Wie man sieht, ist die Frage über den Ort der Entstehung der Harnbestandtheile bis heute für die Harnsäure so wenig gelöst, wie für den Harnstoff, trotz der geringen Schwierigkeiten beim Nachweise und der Bestimmung der Harnsäure.

Das **Allantoïn** $C_8H_6N_4O_6$ (siehe S. 491—493) findet sich in der Allantoïsflüssigkeit, im Harne der Kälber, und wurde von *Meissner* und *Jolly* auch neben viel Harnsäure im Harne eines Hundes reichlich gefunden, der nach Mästung mit Fettfutter beim Uebergange zu einer mangelhaften vegetabilischen Diät wieder abmagerte.

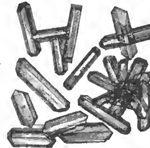
Aus dem Kälberharn, sowie aus dem Frucht- oder Schafwasser der Kühe, dem Gemenge der Allantoïs- und Amniosflüssigkeit gewinnt man das Allantoïn einfach durch Abdampfen und Stehenlassen des concentrirten Rückstandes bis zur Krystallisation, Abpressen der Krystalle zwischen Fliesspapier, Lösen in heissem Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure und Thierkohle, wodurch die Harnsäure gefällt, die Phosphate gelöst, und das Allantoïn ent-

färbt wird. Aus dem Filtrate krystallisirt das Allantoïn sehr rein aus. Das natürlich vorkommende Allantoïn krystallisirt immer in sehr feinen Büscheln von Prismen oder Nadeln, die auch durch öfteres Umkrystallisiren nicht in so grossen Individuen zu erhalten sind, wie das künstlich aus Harnsäure dargestellte, das dicke rhombische Prismen bildet.



In abgedampftem Kalbsharn findet man das Allantoïn in Büscheln wie das im Centrum der beistehenden Figur abgebildete. Unterhalb derselben sind Krystalle von Kreatin und Kreatinin dargestellt neben den kleinen Briefcouvertförmigen Kalkoxalatkrystallen. Die grossen dunkelgestreiften Prismen der Figur sind phosphorsaure Magnesia, die kleinen Kugeln ausgeschiedene Urate.

Kleinere Mengen von Allantoïn im Harn können nur nach Ausfällung desselben mit Bleiessig gefunden werden, indem zunächst mit Schwefelwasserstoff entbleit, dann abgedampft und der Rückstand mit heissem Alkohol extrahirt wird, worauf das Allantoïn beim Concentriren krystallisirt. *Hoppe-Seyler* schlägt vor den Harn mit salpetersaurem Quecksilberoxyd zu fällen, den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zu zersetzen, im Filtrate den Schwefelwasserstoff durch Kochen zu verjagen, nach dem Concentriren durch ammoniakalische Silbernitratlösung zu fällen, und aus dem Niederschlage das Allantoïn durch SH zu isoliren. Die Methode giebt vortreffliche Resultate.



Allantoïn aus Harnsäure.

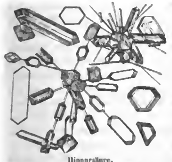
Zur Erkennung des Allantoïns. Das Allantoïn ist in Wasser ziemlich leicht löslich, auch etwas in Alkohol, unlöslich in Aether. Mit Kali gekocht bildet es oxalsaures Kali. Allantoïnlösung wird nicht gefällt von Bleisalzen und Sublimat, gefällt von salpetersaurem Quecksilberoxyd und von ammoniakalischer Silbernitratlösung. Der Niederschlag des Allantoïnsilbers besteht aus mikroskopischen durchsichtigen Kugeln. Aus dieser Verbindung durch Schwefelwasserstoff getrennt, krystallisirt auch das natürliche Allantoïn in denselben dicken Prismen, wie das künstliche nach *Liebig's* und *Wöhler's* Methode aus Harnsäure dargestellte.

Das Allantoïn geht mit Säuren keine Verbindungen ein, wohl aber mit Metallen. Die Silberverbindung hat die Formel: $C_8 H_5 Ag N_4 O_6$.

Die Entstehung und Zersetzung des Allantoïns wurde schon erläutert. (Vgl. S. 493).

Die **Hippursäure**, $C_{18} H_9 NO_6$, kommt wie die Harnsäure im Harne des

Menschen nur in geringer Menge vor, im Harn der Fleischfresser wahrscheinlich gar nicht, im Harne vieler Herbivoren sehr reichlich. Aus dem Harne der Pferde oder der Kühe scheidet man sie nicht selten durch blosses Ansäuren mit Salzsäure und Stehenlassen in der Kälte in grossen Krystallen aus. Besser wird sie gewonnen durch Kochen des Harns mit Kalkhydrat, das viele Verunreinigungen niederschlägt, Filtriren, Abdampfen des Filtrats bis auf $^1/_6$ und Ansäuern mit Salzsäure. Die Hippursäure schlägt sich dann als braunes Krystallpulver nieder. Zur Entfärbung wird dasselbe mit Thierkohle, oder mit wenig mangansaurem Kali, auch mit schwefelsaurem Zinkoxyd versetzt aus heissem Wasser umkrystallisirt, oder auch wieder in das Kalksalz verwandelt, und von neuem mit HCl ausgeschieden. Aus menschlichem Harn erhält man sie nach *Liebig* auf dieselbe Weise, nur mit der Abänderung, dass man die Lösung des hippursauren Kalkes fast vollständig auf dem Wasserbade eindampft, und nach dem Ansäuren, mit Aether und einigen Tropfen Alkohol schüttelt. Der Aether nimmt die Säure auf, die nach dem Abdestilliren noch sehr unrein zurückbleibend in der angegebenen Weise zu reinigen ist. Da sie aber auch dann noch mit einer braunen öligen Substanz gemengt bleibt, so muss sie von dieser durch Lösen in wenig heissem Wasser, rasches Filtriren nach dem Erkalten durch ein kleines gut genetztes Filter, getrennt werden. Aus der wässrigen Lösung krystallisirt die Hippursäure in schönen, ziemlich durchsichtigen, farblosen, vierseitigen Prismen, durch 1, 2 oder 4 den Seitenkanten aufsitzenden Pyramidenflächen geschlossen. Die Krystalle gehören dem rhombischen Systeme an.



Hippursäure.

Um sehr kleine Mengen von Hippursäure im Harne zu finden, wird derselbe nach dem Abdampfen bis zum dicken Syrup mit HCl angesäuert, mit Alkohol extrahirt, filtrirt, die alkoholische Lösung mit Natron genau neutralisirt, abgedampft, der Rückstand mit fester Oxalsäure zerrieben und mit einem Gemisch von viel Aether und wenig Alkohol extrahirt. Nach dem Abdestilliren des Aethers wird der Rückstand zur Reinigung behandelt, wie schon angegeben.

Die Hippursäure ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, leichter in heissem und in Alkohol, schwer in Aether. Sie ist einbasisch und bildet in Wasser und Alkohol leicht lösliche, krystallinische Salze. Nur das hippursaure Eisenoxyd bildet einen fast unlöslichen, amorphen, bräunlichen Niederschlag. Im Harne scheint die Hippursäure nur an Alkalien oder Kalk gebunden vorzukommen, da sie ohne Ansäuern auch nach starkem Concentriren nicht auskrystallisirt.

Die Menge der Säure im menschlichen Harne schwankt sehr, und scheint von der Qualität der Nahrung etwas abhängig zu sein. Indess findet sie sich auch im Harne Hungernder noch in Spuren: bei reiner Fleischkost werden nach *Weissmann* 0,8—1,8 Grms. täglich, bei gemischter Diät im Tage 1 Grm. (*Hallwachs*), nach *Weissmann* 2,4—3,4 Grms. ausgeschieden. Aehnliche Mengen sollen auch bei reiner Fleischkost von Diabetikern entleert werden. Im Harne der Omnivoren (des Schweines z. B.) soll sie ganz fehlen. In grosser Menge wurde sie bei allen Herbivoren, deren Harn darauf untersucht worden, gefunden, selbst in dem der Schildkröten und vieler Insecten. Arbeitspferde bilden nach *Roussin* mehr Hippursäure als ruhende Luxuspferde.

Der Constitution der Hippursäure und ihrer Zersetzungsweise wurde schon oben bei der Chemie der Galle gedacht, ebenso ihrer massenhaften Bildung beim Menschen und den Fleischfressern nach dem Genusse von Benzoësäure oder anderen Benzoylkörpern. Da man diese kennt, so ist die Frage nach der Entstehung der Hippursäure des Harns eine doppelte: es ist zu untersuchen 1) wie die Säure aus eingeführten Stoffen der Benzoylgruppe entstehe, und 2) ob und welche Nahrungsbestandtheile der hippursäureharnenden Pflanzenfresser sich an der Entstehung betheiligen.

Die Entstehung wenigstens grösserer Mengen von Hippursäure, d. h. solcher, welche die kleinen constanten Quantitäten des menschlichen Harns ganz bedeutend übertreffen, ist nach den Untersuchungen von *Hallwachs* und *Weissmann* durchaus abhängig von der Beschaffenheit der Nahrung. Seitdem dies durch *Meissner* und *Shepard* bestätigt und erweitert worden, kann man behaupten, dass die Pflanzenfresser nach Ernährung mit Eiweissstoffen, Fetten, Chlorophyll, Zucker, Cellulose (auch Holz- und Korksubstanz) aufhören, Hippursäure zu harnen, ein Fall, welcher eintritt bei Fütterung mit Fleisch, kleiefreiem Brod, enthülsten reifen Getreide- und Leguminosensaamen, reifen Wurzeln und Knollen, so lange dieselben nicht im Keimen begriffen sind. Dagegen bilden die Thiere Hippursäure nach dem Fressen von Gras (Heu), Stroh und Kleie. Der Mensch und der Fleischfresser sind nicht im Stande, diese Dinge durch die Verdauung zu bewältigen, so dass ihnen die Möglichkeit abgeschnitten ist, grössere Mengen davon in Hippursäure zu verwandeln und mit dem Harne zu entleeren. Dennoch sind sie der Hippursaurefabrication fähig, wenn sie nur den Stamm derselben, den Benzoylkörper, in löslicher und resorbirbarer Form verzehren, wie die massenhafte Hippursäure im Harne nach dem Genusse von Benzoësäure lehrt.

Die Hippursäure bildet sich, indem eine aromatische Säure, die Benzoësäure, Glycocoll aufnimmt unter Austritt von 2 HO. In den genannten, von *Meissner* und *Shepard* näher umgrenzten Pflanzentheilen wird deshalb ein Körper vermuthet, der, wie alle aromatischen Substanzen, die Atomgruppe Benzol $C_{12}H_6$ als Kern enthält, aus welcher nach *Kekulé's* Hypothese durch

Ersatz von einem oder mehreren Wasserstoffatomen mittelst irgend welcher Fettsäurereste die aromatischen Säuren entstehen. Die Cuticularsubstanz der Pflanzen soll nach *Meissner's* und *Shepard's* Vermuthung die Zusammensetzung $C_{14}H_{12}O_{10}$ besitzen; sie würde sich also von der Chinasäure $C_{14}H_{12}O_{12}$ um 2 Atome O unterscheiden. *Meissner* und *Shepard* stellten die Cuticularsubstanz oder „Rohfaser" aus dem Pflanzenfutter dar, indem sie Gras nach einander mit kaltem, mit siedendem Wasser, mit verdünnter Salzsäure, mit siedendem Alkohol zur Entfernung des Chlorophylls, dann mehrfach mit 5procentiger Kalilauge und endlich nochmals mit Wasser und Alkohol extrahirten. So wurde eine weisse stickstofffreie, verfilzte Masse erhalten, die »Rohfaser«, welche nur aus einem Gemische von ganz unlöslicher, auch durch Kupferoxydammoniak nicht angreifbarer Cellulose und den sog. incrustirenden Substanzen der Pflanzenzellen bestand. Dass unter diesen letzteren die Holzsubstanz (das Lignin) und die Korksubstanz nicht zur Hippursäurebildung verwendet werden, ist wahrscheinlich, weil Fütterung mit Holz und Kork keinen hippursäurehaltigen Harn erzeugen. Auch die eigentliche structurlose Cuticula, welche nach *v. Mohl* sämmtliche der Luft ausgesetzen, nicht unterirdischen Theile der Pflanze überzieht, kommt hier nicht in Frage, da die »Rohfaser« als Beifutter die Hippursäurebildung veranlasst, obwohl sie mit Kali extrahirt worden, worin die Cuticula leicht löslich ist. Da auch die Cellulose zu dem unwirksamen Rübenfutter gesetzt keine Hippursäure producirt, so bleibt nur die sog. verdickte und infiltrirte Wandsubstanz der Epidermiszellen übrig. Von dieser suchten *Meissner* und *Shepard* eben die Zusammensetzung $= C_{14} H_{12} O_{10}$ wahrscheinlich zu machen. Die Substanz müsste also von den Pflanzenfressern gelöst, verdaut werden können, wie es auch nach ihrem wahrscheinlichen Fehlen im Kothe der Kaninchen vermuthet wurde. Futter, welches bei Pflanzenfressern hippursäurehaltigen Harn erzeugt, muss demnach diese Substanz enthalten, und dies trifft für Gras, Heu, Stroh, Kleie, auch für Aepfelschalen zu. Dagegen ist es auffallend, dass manche unterirdische cuticulafreie Pflanzentheile, nämlich gekeimte Wurzeln und Knollen, auch Hippursäure bilden, manche überirdische mit mächtiger Cuticula versehene, wie sämmtliche Kohlsorten, es nicht thun. Die Cuticularsubstanz oder Rohfaser müsste, um in Hippursäure umgewandelt werden zu können, zunächst Benzoësäure oder irgend einen Benzoylkörper liefern. Dies ist indess noch unerwiesen, aber bei ihrer wahrscheinlichen Verwandtschaft mit der Chinasäure scheint es möglich, weil nach *Lautemann's*, eine ältere Beobachtung von *Wöhler* bestätigender Entdeckung, aus der Chinasäure in der That erstens Benzoësäure künstlich dargestellt werden kann, und weil zweitens nach ihrem Genuss wirklich Hippursäure im Harne auftritt, wie wenn man Benzoësäure genossen hätte. *Wöhler* fand schon unter den Brenzproducten der Chinasäure Benzoësäure, und *Lautemann* gelang es, die letztere durch Reduction

mittelst Iodwasserstoff aus der ersteren zu gewinnen. Der Process geht nach folgender Gleichung vor sich:

$$\underset{\text{Chinasäure}}{C_{14}H_{12}O_{12}} + 8HI = \underset{\text{hypothetisch}}{C_{14}H_{12}O_4} + 8HO + 8I$$

$$C_{14}H_{12}O_4 + 8I = 6HI + 2I + \underset{\text{Benzoësäure.}}{C_{14}H_6O_4}$$

Nach dem Einnehmen von 8 Grms. chinasaurem Kalk fand *Lautemann* in den nächsten 24 Stunden 3,3 Grms. Hippursäure in seinem Harn. Die Chinasäure kommt in manchen Pflanzen vor, so in der Chinarinde, auch im Heidelbeerkraut, und wenn die Verwandtschaft mit der Cuticularsubstanz besteht, so könnte man sich vorstellen, dass sie eben gerade in diesen Pflanzen durch Oxydation daraus hervorgehe.

Im Leibe des Pflanzenfressers wären zunächst Bedingungen zu vermuthen, welche die Reduction der »Rohfaser« auch der Chinasäure zu Benzoësäure bewirken; dann würde also auch die gewöhnliche von den Pflanzenfressern ausgeschiedene Hippursäure desselben Ursprungs sein, wie die künstlich beim Menschen und dem Fleischfresser nach Benzoësäuregenuss entstehende. Dass die Bedingungen zur vorläufigen Entstehung der Benzoësäure auch im Pflanzenfresser nicht immer vorhanden sind, zuweilen also diese nothwendigen chemischen Reductionsprocesse nicht vor sich gehen, zeigten *Meissner* und *Shepard*, indem sie bei einem durch schlechte Fütterung heruntergekommenen Kaninchen nach dem Fressen von Aepfelschalen und von chinasaurem Kalk keine Hippursäure fanden, denselben aber antrafen nach Darreichung von benzoësaurem Natron. Auch die Abnahme der Hippursäure im Pferdeharne bei Muskelruhe und sonst geeignetem Futter, sowie in der Ruhe bei in hoher Temperatur gehaltenen Kaninchen schreiben sie denselben Umständen zu. In solchen Fällen steigt die Harnstoffausscheidung, und gleichzeitig erscheint Bernsteinsäure im Harne.

Hinsichtlich des Processes der Hippursäurebildung bei einmal vorhandener Benzoësäure wurde schon oben der Mitwirkung der Leber gedacht, und da alle Pflanzenfresser besonders glycocollreiche Galle absondern, so wird die massenhafte Hippursäurebildung bei diesen um vieles verständlicher. *Meissner* und *Shepard* suchen indess die Hippursäurebildung aus der Leber in die Nieren zu verlegen, und zwar aus folgenden Gründen: 1) Gelang es ihnen nicht, aus normalem Blute von Pflanzenfressern Hippursäure zu gewinnen, sondern nur Bernsteinsäure und Harnstoff; 2) war der Befund der gleiche bei nephrotomirten Pflanzenfressern, sowie nach Unterbindung der Ureteren, obwohl mehrmals in dem prall gefüllten Ureter hippursäurehaltiger Harn enthalten war; 3) wurde nach dem Genusse von Benzoësäure im Blute, im Speichel und im Schweisse keine Hippursäure gefunden, sondern im ersteren Benzoësäure, im letzteren Bernsteinsäure; und 4) fand sich Hippursäure im Harne nach subcutaner Injection von benzoësaurem Natron. Mit diesen Er-

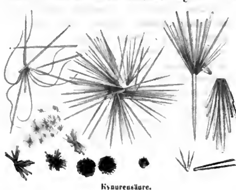
fahrungen, falls sie als ganz gesichert betrachtet werden dürfen, steht jedoch die von denselben Forschern gefundene Thatsache in schneidendem Widerspruche, dass die Hippursäure dennoch in reichlichen Mengen nach dem Genusse von Benzoësäure im Blute auftrat, nachdem die Nieren durch Unterbindung ihrer Gefässe beseitigt worden. (Vgl. *G. Meissner* und *Shepard*, Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure etc. 1866.) Ein Theil der Hippursäure im Harne, nämlich der normal vom Menschen bei reiner Fleischkost ausgeschiedene, der übrigens auch im Hundeharne nicht ganz fehlen soll, stammt ohne Zweifel nicht von eingeführten Benzoylkörpern her. Da er aus dem Eiweiss stammen muss, so mag an die Entstehung von Bittermandelöl bei der Oxydation der Eiweissstoffe mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure und an das Auftreten von Benzoësäure nach Behandlung mit übermangansaurem Kali erinnert werden.

Hippursäure und Harnstoffausscheidung scheinen sich gegenseitig zu bedingen, denn wenn der Mensch oder der Fleischfresser Benzoësäure geniessen und einen Theil des Stickstoffs in Form von Glycocoll zu entleeren gezwungen werden, so dürfte man annehmen, dass die Harnstoffausscheidung entsprechend sinke. Indess ist zu erwägen, dass die Differenz nur sehr gering sein kann, weil der Harnstoff viel (46,6 pCt.) N, die Hippursäure wenig (8 pCt.) N. enthält. *Gerard* und *Kletzinsky* behaupten eine Abnahme des Harnstoffs nach dem Genusse von Benzoësäure gefunden zu haben, was jedoch von *Simon* und *Lehmann*, von *Meissner* und *Shepard* auch für Hunde und Kaninchen bestritten wird. Demnach würde die Hippursäurebildung zugleich zu einem gesteigerten Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile nöthigen, der beliebig durch Genuss von Benzoësäure zu erzeugen wäre. Demselben scheinen jedoch enge Grenzen gezogen zu sein, weil nach *Duchek* vom Menschen im Tage nicht mehr als 2 Grms. Benzoësäure in Hippursäure verwandelt werden können, indem ein weiterer Ueberschuss unverändert in den Harn übertritt.

Die Kynurensäure (C_{18} H_7 NO_5 ?), von *Liebig* im Hundeharne entdeckt, ist noch sehr wenig studirt, aber von Wichtigkeit, schon deshalb, weil ihre Gegenwart die Murexidprobe der Harnsäure verdecken kann. Die Säure wurde von *Voit* und *Riederer* nach jeder Art von Nahrung im Hundeharn gefunden, von *Meissner* nur im Anfange einer Fleischfütterungsperiode. Man erhält die Säure durch Zusetzen von 4 C.C. HCl zu 100 C.C. Harn in Form eines feinpulverigen, schwer abzufiltrirenden Niederschlags, der aufgerührt milchige Trübung erzeugt. Wird derselbe, in Wasser suspendirt, mit kohlensaurem Baryt gekocht und heiss filtrirt, so scheidet sich nach dem Concentriren des Filtrates der kynuren-

Kynurensaurer Baryt.

saure Baryt in den eigenthümlichen Formen der beistehenden Figur aus. Dieses Verfahren ist nach *Meissner* zugleich zweckmässig zur Trennung von der Harnsäure, welche mit dem kohlensauren Baryt zurückbleibt. Die Kynurensäure selbst ist ebenfalls krystallinisch, und scheidet sich direct aus dem Hundeharne theilweise in den Formen aus, welche der untere Theil der Zeichnung darstellt. Der grösste Theil pflegt jedoch amorph zu sein. Aus dem Barytsalze durch Säuren abgeschieden oder aus heisser Salzsäure, welche sie nicht zersetzt, krystallisirt sie in langen, oft haarfeinen Prismen. Nach Art der Murexidprobe behandelt giebt die Kynurensäure nur gelbe Färbung.


Kynurensäure.

Das **Kreatinin** ist ein constanter Bestandtheil des Harns vom Menschen und der Fleischfresser. *Liebig* gewann zuerst Kreatin aus dem Harne, von *Heintz* und *Neubauer* wurde jedoch gezeigt, dass der Harn nur Kreatinin enthält. Unter 40 Mm. Hg-Druck abgesonderter Hundeharn enthält dagegen ausschliesslich Kreatin, welches schon nach schwachem Abdampfen ziemlich rein auskrystallisirt. Nach *Meissner* enthält der Hundeharn bei Fleischkost constant etwas Kreatin, wie es schien, in einer dem Kreatingehalte des verzehrten Fleisches entsprechenden Menge.

Die Gewinnung des Kreatinins aus menschlichem Harne ist leicht mit seiner quantitativen Bestimmung zu vereinigen (*Neubauer*). 300 C.C. Harn werden mit Kalkmilch und Chlorcalcium vollkommen ausgefällt, einmal auf etwa 80° C. erwärmt, filtrirt und das Filtrat mit dem Waschwasser, ohne zu sieden, zur Trockne verdunstet, der Rückstand sogleich mit 50 C.C. starken Alkohols vermischt und nach der Ausscheidung alles Fällbaren in der Kälte wieder filtrirt. Die so erhaltene alkalische Lösung wird bei gelinder Wärme stark concentrirt und mit einigen Tropfen gesättigter alkoholischer Chlorzinklösung versetzt. Nach 3—4 Tagen findet man das Kreatinin vollständig als Chlorzinkkreatinin auskrystallisirt, das beim Kochen mit Bleioxydhydrat Chlorblei und leicht lösliches Kreatinin liefert. Die Wägung der äusserst schwer löslichen Chlorzinkverbindung giebt bei sorgfältigem Verfahren, namentlich bei gutem Auswaschen der Filterrückstände und nach dem Auskrystallisiren in der Kälte sehr genaue Resultate. Da das Kreatinin sich während der Zerlegung seiner Chlorzinkverbindung in Kreatin umwandeln kann, so

wird die frühere Angabe über das Vorkommen von Kreatin im Harne begreiflich. Mit Salzsäure gekochter Harn, in welchem das vermuthete Kreatin vollständig in Kreatinin umgewandelt sein müsste, liefert jedoch genau so viel Chlorzinkkreatinin, wie ohne diese Behandlung: Im Harne findet sich also nur Kreatinin. Ein gesunder Mensch scheidet im Tage 0,6—1,3 Grms. Kreatinin im Harne aus (*Neubauer*). Diabetische pflegen trotz der colossalen Harn- und Harnstoffausscheidung im Tage weit weniger Kreatinin zu entleeren, bisweilen fehlt es in ihrem Harne sogar ganz (*Winogradoff*).

Kreatinin mit viel Aetnatron versetzt schlägt bei 100° C. aus Kupfervitriollösung gelbes Kupferoxydulhydrat nieder, besonders nach längerem Stehen der Probe. Eine auf 70—80° C. erwärmte Lösung von Kreatinin in Aetzkali verhindert dagegen die Fällung von gleichzeitig gebildetem Kupferoxydul. Dies erklärt theilweise, weshalb normaler Harn bei der *Trommer*'schen Zuckerprobe nach dem Kochen oft mit der Zeit einen gelben schweren Niederschlag giebt, ferner weshalb der normale immer schwach zuckerhaltige Harn bei richtiger Ausführung der *Trommer*'schen Probe (unter 80° C.) so wenig, wie nach dem Versetzen mit Traubenzucker bis zu 0,5 pCt., eine Fällung von Kupferoxydul, sondern nur eine gelbe Lösung giebt.

Xanthin kommt in so geringer Menge im Harne vor, dass 100—200 Pfd. zum Nachweise erforderlich sind. *Neubauer* erhielt aus 600 Pfd. Soldatenharn ungefähr 1 Grm. Xanthin. Das Verfahren besteht in Eindampfen bis auf $^1/_6$ — $^1/_8$ des Volums, Fällen mit Barytwasser, Filtriren, Abdampfen bis zum Herauskrystallisiren der Salze und Verarbeitung der Mutterlauge mit essigsaurem Kupferoxyd. (Vgl. S. 297.) Unter pathologischen Verhältnissen scheint die Xanthinausscheidung beträchtlich steigen zu können. Man kennt den Körper erst, seit Xanthinsteine von erheblicher Grösse der chemischen Untersuchung unterworfen worden sind. Von *Bence-Jones* wurde es einmal als Harnsediment beobachtet in Form kleiner, der Harnsäure ähnlicher, wetzsteinförmiger, aber platter Krystalle. Das pathologische Vorkommen ist ausserordentlich selten.

Ammoniak. Ausser den hier aufgeführten stickstoffhaltigen Stoffen enthält der Harn noch kleine Mengen von Ammoniak. Die leichte Zersetzbarkeit des Harnstoffs und vielleicht noch mancher anderer Stoffe im Urin unter Ammoniakentwicklung, sowie die vorgefasste Meinung, dass der thierische Stoffwechsel es unter keinen Umständen über den Harnstoff hinaus bis zur Ammoniakbildung bringen könne, sind lange Veranlassungen gewesen das Ammoniak im Harn zu leugnen. Wir haben das Gewicht der letzteren Vorstellung schon erörtert, als gezeigt wurde, dass das Blut und die Exspirationsluft nur minimale Quantitäten von Ammoniak enthalten, und dass im Blute gewiss kein freies oder kohlensaures Ammoniak vorkomme. Indess liegen im Organismus Quellen für eine Ammoniakbildung vor, da es Stoffe giebt, wie das Guanin, welche nicht anders Harnstoff liefern können, als unter Abspaltung von Ammoniak.

Für die Harnsäure ausscheidenden Thiere ist der Ammoniakgehalt des Harns gar nicht zu bezweifeln, weil der Schlangen- und Vogelharn eben vorzugsweise aus Ammoniakuraten besteht. Etwas umständlicher ist der Nachweis des Ammoniaks im menschlichen Harne, und alle Methoden, welche nicht jeden Verdacht zugleich hervorgerufener Harnstoffzersetzung ausschliessen, sind in dieser Beziehung zu verwerfen; so die Ammoniakentwicklung auf Zusatz von Aetznatron, und besonders die beim Kochen des Harns.

Das im Harn enthaltene saure phosphorsaure Natron zersetzt nämlich bei 100° den Harnstoff, wobei zunächst phosphorsaures Natron-Ammoniak entsteht, das beim Sieden sein NH_3 verliert unter Zurückverwandlung in saures Natronphosphat. Aus einer sauren Flüssigkeit destillirt also eine alkalische, die Ammoniak enthält. Die Erscheinung hat jetzt um so mehr alles Auffallende verloren, seit man weiss, dass sogar Chlorammonium sich durch Destillation spalten lässt, in einen sauren Rückstand und ein alkalisches Destillat.

Mittelst einer von diesen Fehlern freien Methode wies *Heintz* zuerst das NH_3 im Harne nach, indem er dasselbe direct mit Platinchlorid unter Alkoholzusatz ausfällte. Der Niederschlag bestand aus Ammonium- und Kaliumplatinchlorid. Die Menge dieses Ammoniaks ist gering, und kommt gewöhnlich wahrscheinlich ganz gebunden an Harnsäure vor. Lässt man den frisch gelassenen Harn sofort gefrieren und wieder aufthauen, so scheiden sich die harnsauren Salze ab, die man auf einem Filter isoliren und auswaschen kann. Werden dann diese, sicherlich ohne jede Zersetzung des Harns ausgeschiedenen Sedimente in Salzsäure gelöst, und die von der freien Harnsäure getrennte Flüssigkeit mit Platinchlorid gefällt, so erhält man einen Niederschlag von Ammoniumplatinchlorid, das nur mit Spuren von Kalium verunreinigt ist. 200 Cub. Cent. Harn lieferten *B. Wicke* 0,1349 Grms. des Platindoppelsalzes.

Eine andere Methode des Ammoniaknachweises fusst auf der Voraussetzung, dass der Harn, namentlich nach Ausfällung mit Bleizucker und Bleiessig keine organischen Stoffe enthalte, welche beim Stehen mit Kalkmilch in der Kälte Ammoniak entwickeln (*Neubauer*). Das Filtrat des mit den Bleisalzen ausgefällten Harns ist vollkommen farblos und enthält an bekannten stickstoffhaltigen Substanzen nur Harnstoff und Indican. Mit Kalkmilch entwickelt es in der Kälte Ammoniak, und dieses kann nicht aus dem Harnstoff stammen, weil derselbe unter den obwaltenden Verhältnissen nicht zersetzt wird. Das entweichende Ammoniak wurde von *Neubauer* nach der Methode von *Schlössing* bestimmt durch Bindon an titrirte Schwefelsäure. Die Versuche ergaben für gesunde Männer eine mittlere tägliche Ausscheidung von 0,7243 Grms. Ammoniak.

Vergleichende Untersuchungen nach dieser und der *Wicke*'schen Methode sind zur Controle wünschenswerth, da die *Neubauer*'sche Methodo unerwartet hohe Mengen ergiebt. Bei derselben wird die Harnsäure als Bleisalz gefällt,

während das Ammoniak des Urates in das Filtrat als essigsaures Ammoniak übergeht. Hier findet sich aber wie es scheint zu viel NH_3, so dass der Verdacht entsteht, dass doch organische Stoffe, vielleicht das so leicht zersetzliche Indican, im Spiele sind.

Jeder saure Harn entwickelt auf 50° C. erwärmt beim Durchleiten von reinem Wasserstoff auch bei Anwendung des Vacuums Spuren von Ammoniak, die durch das *Nessler*'sche Reagens nachweisbar sind; recht deutlich wird die Reaction aber erst bei 60—70° C. (*Thiry.*) Die Erscheinung erklärt sich theilweise aus der Gegenwart des harnsauren Salzes, welches bei 60—70° C. Ammoniak zu verlieren beginnt.

Da eingenommene Ammoniaksalze in den Harn übergehen und unsere Nahrungsmittel wohl nie ganz frei davon sind, so giebt das Ammoniak im Harn keine wesentlichen Aufschlüsse über die Entstehung derselben im Organismus. Nach Nephrotomie oder Ureterenunterbindung finden sich im Blute und in der Exspirationsluft keine abnorme NH_3-Mengen, in letzterem auch weder freies noch kohlensaures Ammoniak.

Die **Harnfarbstoffe.** Menschlicher Harn ist um so stärker gefärbt, je concentrirter er ist. Auffallend dunkle Farbe bei geringer Concentration ist ebenso wie schwache Färbung bei hoher Concentration ein Zeichen krankhafter Zustände.

Der Harn der Fleischfresser ist ebenfalls meist ziemlich dunkel, der der Pflanzenfresser zum Theil sehr hell, so der alkalische Harn von Kaninchen und Pferden. Rinderharn ist indess meist sehr dunkel gefärbt. Die Ursache der natürlichen Farbe des Harns ist unbekannt, obwohl die verschiedensten färbenden Materien, auch wirkliche Farbstoffe daraus dargestellt sind. Der einzige näher gekannte, aus jedem Harne zu gewinnende Farbstoff ist das Indigblau, und von diesem gerade weiss man, wie leicht einzusehen, dass er die Farbe des frischen Harns nicht bedingen kann, um so weniger, als Indigo oft aus fast farblosen krankhaften Urinen erhalten wird. Die Namen Hämaphäin, Urohämatin, Uroxanthin, Urochrom etc. bedeuten nur eine Anzahl unbekannter dunkler, schmutziger Substanzen, denen man mit mehr oder weniger Unrecht die Harnfärbung zugeschrieben hat. Auch über die Reactionen des Harnfarbstoffs lässt sich wenig sagen, da ein Theil der auffälligen Farbenveränderungen, welche der Harn bei gewissen Behandlungen erleidet, so beim Erwärmen mit Säuren und Alkalien, nachweislich auf Veränderungen ursprünglich ungefärbter Körper beruht. Es lässt sich nur zeigen, dass die Harnfarbe übergehen kann in gewisse Niederschläge. Wird der Harn z. B. nur mit Kalkmilch geschüttelt, so erhält man ein sehr blasses Filtrat, durch Lösen des Kalkes in Salzsäure aber eine ziemlich gefärbte Flüssigkeit. Ebenso wird der Harn entfärbt, wenn man darin Niederschläge von kohlensaurem Kalk, von unlöslichen Verbindungen der Magnesia, von Baryt, Thonerde, Blei, Quecksilber und vielen anderen Metallen erzeugt. Darauf mag

wohl die im allgemeinen schwächere Färbung alkalischer Harne beruhen, deren Sedimente nach dem Auflösen in verdünnten Säuren oft gefärbte Flüssigkeiten liefern, ferner die helle Farbe des alkalischen, von starken Kalkcarbonatsedimenten erfüllten Kaninchenharns, und die dunkle Farbe desselben, wenn er sauer reagirt.

Durch Bleizucker und Bleiessig wird der Harn vollständig entfärbt. Der Niederschlag mit Oxalsäure zerlegt, giebt an Alkohol viel Farbstoff ab, der durch Schütteln mit Kalkmilch wieder niederfällt. Uebergiesst man den mit Wasser zuvor gut ausgewaschenen Kalkniederschlag mit absolutem Alkohol und setzt etwas mit Schwefelsäure angesäuerten Alkohol zu, so geht der Farbstoff wieder in den Alkohol über. Dieser mit viel fein zerriebenem kohlensauren Kali einige Zeit schwach erwärmt, endlich filtrirt, nach dem Concentriren durch Verdunsten mit Essigsäure zersetzt, lässt den Farbstoff als einen gelben harzigen Niederschlag fallen. Dieses Urohämatin *Scherer's* ist in Ammoniak löslich, woraus es durch Chlorbarium unvollkommen gefällt wird. In Wasser ist es fast unlöslich, etwas leichter in Alkohol und in Aether, sehr leicht in Alkalien. Die Substanz ist eisenfrei und enthält Stickstoff.

Nach einer Beobachtung von *Schottin* tritt fast vollständige Entfärbung des Harns ein, wenn man Gerbsäure geniesst.

Indican $C_{52}H_{31}NO_{34}$?). Der blaue Indigo ist im Harne so wenig wie in den der Indigfabrication dienenden Pflanzen fertig gebildet enthalten, denn Jedermann weiss, dass der Saft des Waid, aus welchem man den Indig gewinnt, nicht blau ist. *E. Shunk* zeigte zuerst, dass der Waid und ebenso der Harn einen glucosidartigen Körper enthalten müssten, aus welchem das Indigblau erst durch Zersetzung oder durch Gährung neben manchen anderen Zersetzungsproducten entsteht. Dieser noch nicht ganz klar erkannte Körper ist das Indican. Dasselbe zerfällt durch Fäulniss oder durch Kochen mit Mineralsäuren, in Zucker, Indigroth und Indigblau (Indigo).

$$\underset{\text{Indican}}{C_{52}H_{31}NO_{34}} + 4\,HO = \underset{\text{Indigblau}}{C_{16}H_5NO_2} + 3\,\underset{\text{Indiglucin.}}{(C_{12}H_{10}O_{12})}\ ?$$

Da der Harn immer Indican enthält, so ist es ganz verständlich, dass er bei manchen Fäulnissprocessen und besonders beim Kochen mit Säuren die bekannten Farbenveränderungen zeigen muss. Die besondere Art der Fäulniss, welche das Indican spaltet, scheint vorzugsweise in Gegenwart von Eiweiss einzutreten, und es geschieht nicht selten, dass eiweisshaltiger Harn sich beim Faulen an der Oberfläche mit metallisch rothglänzenden Häutchen überzieht, in welchen man mit dem Mikroskop kleine Nadeln von krystallisirtem Indigblau findet. Die dunkle rothe, violette, grünliche, selbst blaue Färbung, welche der Harn beim Kochen mit Mineralsäuren annimmt, rührt von der Bildung des Indigroths und des Indigblaus her, die mit der gelben bis bräunlichen ursprünglichen Harnfarbe gemischt diese verschiedenen Tinten hervorbringen.

Das Indican wird nach dem Verfahren von *Hoppe-Seyler* aus dem Harne gewonnen durch Ausfällen mit Bleiessig und Fällung des ganz farblosen Filtrates mit Ammoniak. Der Niederschlag, in Alkohol vertheilt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt, giebt das Indican an den Alkohol ab, der es nach dem Verdunsten bei möglichst niederer Temperatur zuletzt über Schwefelsäure unter der Luftpumpe als hellbraunen Syrup hinterlässt. Das Indican ist in Wasser, Alkohol, auch in Aether löslich, schmeckt bitter, wie die meisten Glucoside, und zersetzt sich sehr leicht, namentlich in der Wärme unter Eintritt dunkelvioletter Färbung, in Indiglucin, einen Zucker, welcher sich ganz verhält wie Traubenzucker, aber mit Hefe keine Alkoholgährung eingeht, in Indigroth und in Indigblau. Die letzteren Körper werden am besten erhalten durch Kochen mit Salzsäure. Hundeharn, welcher sehr reich an Indican zu sein pflegt, giebt beim Kochen mit Salzsäure oder Salpetersäure in der Regel direct einen sehr fein pulverigen Niederschlag von Indigblau, der sich langsam absetzt. Mit überschüssiger Salpetersäure erwärmt verschwindet die Färbung wieder, jedoch nicht eher, als bis aller Harnstoff zersetzt ist, denn nur die Gegenwart des durch die Salpetersäure leicht und zuerst zersetzten Harnstoffs ist es, die den Indigo vor der Zersetzung und Entfärbung bei der Probe bewahrt. Um das Indican in kleineren Mengen zu entdecken wird der Bleiessig-Ammoniakniederschlag des Harns auf dem Filter mit concentrirter Salzsäure übergossen, einige Stunden stehen gelassen, und das ins Filtrat übergegangene Indigblau nachdem es sich dort gut abgeschieden auf einem Asbestfilter gesammelt, und mit heissem Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen des Asbestpfropfes wird derselbe in trocknen Röhrchen erhitzt, wobei der Indigo tiefviolette Dämpfe giebt, die sich an den kälteren Glasflächen als feiner blauer Staub wieder abscheiden.

Nach dem Kochen des Indicans oder eines daran reichen Harns mit Salzsäure erhält man ausser dem Indigblau noch eine in Alkohol lösliche schmutzigrothe Substanz, das I n d i g r o t h. Dasselbe ist noch nicht genauer untersucht, und auch noch nicht rein dargestellt. Die von *Heller* für pathognostisch wichtig ausgegebenen Farbstoffe, Uroxanthin, Urrhodin, und Uroglaucin sind höchst wahrscheinlich nichts Anderes, als das Indican, das Indigroth und das Indigblau. Dass die Letzteren beiden je in u n z e r s e t z t e m Harne Gesunder oder Kranker vorkommen ist keineswegs erwiesen.

Weder das Indican noch das Indigblau sind bisher in Organen oder Säften des Organismus, den Harn ausgenommen, gefunden worden. Das besonders reichliche Vorkommen im Harne der Fleischfresser gerade bei ausschliesslicher Ernährung mit Fleisch machen die Entstehung des Indicans im thierischen Organismus unzweifelhaft. Wie manche Pflanzen muss das Thier fähig sein diesen merkwürdigen Körper zu bilden.

Die älteren Beobachtungen den Uebergang genossenen, ungelösten Indigo's in den Harn betreffend bedürfen jetzt einer erneueten Prüfung, um so

mehr, als niemals angegeben, dass der Harn darnach blau secernirt werde. Im Blute wird das Indigblau reducirt zu weissem Indigo.

$$\underset{\text{Indigblau.}}{2\ C_{16}\ H_5\ NO_2)} + 2\ H. = \underset{\text{Indigweiss.}}{C_{32}\ H_{12}\ N_2\ O_4}.$$

Chrzonczszewsky fand das Blut nach directer Einspritzung sowie nach Fütterung mit dem leicht löslichen sog. Indigcarmin (Indigschwefelsaures Natron), nicht blau gefärbt, nur die feinsten Gallencanälchen der Leber und die Harncanälchen in der Niere enthielten blaue Ausscheidungen. Das Blutserum wurde jedoch an der Luft blau. Höchst wahrscheinlich ist es das sauerstoffabsorbirende Hämoglobin, welches den Indigo reducirt. Nach Einspritzung kleiner Dosen (50 Cub. Cent. kalt gesättigter Indigcarminlösung) in's Blut sind nur die geraden Harncanälchen des Markes und theilweise der Rinde in der Niere blau gefüllt, nach grossen Dosen alle Harncanälchen. In den Epithelien der Niere dagegen fehlt die blaue Färbung; sie tritt dort aber beim Liegen an der Luft ein. Gelöster Indigo geht demnach unzweifelhaft aus dem Darmcanale in das Blut über, und wird als solcher wieder in den Harn ausgeschieden, wobei die Fähigkeit der Niere aus reducirtem Indigo wieder blauen zu bilden höchst beachtenswerth ist, weil sie die Möglichkeit merklicher Oxydationsprocesse in dem Organe beweist.

Der Indigo gehört wie die Hippursäure zur Gruppe der aromatischen Substanzen: er enthält die von *Baeyer* entdeckte Atomgruppe des Indols, $C_{16}\ H_7\ N$. Das Indican ist nach der Hippursäure bis jetzt die zweite im Thierkörper bekannt gewordene Substanz der aromatischen Gruppe.

Stickstofffreie Harnbestandtheile.

Der Harn enthält stets noch eine Anzahl stickstofffreier organischer Stoffe, die indess noch sehr unvollkommen untersucht sind. Im frischen Kuhharne wies *Limpricht* durch Ansäuern und Schütteln mit Aether z. B. etwas Benzoësäure nach, *Städeler* erhielt daraus Phenylalkohol, sog. Taurylsäure, Damalur- und Damolsäure. *Meissner* zeigte dass im Harne des Menschen und der Thiere häufig Bernsteinsäure auftritt; *Brücke* bewies das constante Vorkommen kleiner Mengen Zucker.

Die Oxalsäure ist seit langer Zeit als constanter Harnbestandtheil bekannt. Ob Milchsäure, Essigsäure und Buttersäure in normalen und unzersetzten Urinen vorkommen ist noch nicht sicher festgestellt. Ausserdem scheint der Harn noch andere stickstofffreie Stoffe zu enthalten, oder doch Substanzen, welche beträchtlich reicher an C und ärmer an N sind, als der Harnstoff. Dieselben dürften mit Erfolg zu suchen sein unter den braunen sog. Extractivstoffen, welche sich beim Abdampfen des Harns an der Luft in gelinder Wärme bilden. Nach den von *Pettenkofer* und *Voit* angestellten Elementaranalysen des Harns scheidet der Mensch ausser dem im Harnstoff enthaltenen

Kohlenstoffe etwa noch 5 Grms. C täglich durch die Nieren aus. Die Menge der stickstofffreien Harnbestandtheile ist demnach erheblich grösser, als gewöhnlich angenommen wird, besonders die der sog. braunen Extractivstoffe, welche sich beim Abdampfen des Harns an der Luft in gelinder Wärme bilden.

Es ist vor Allen eine bisher noch ungelöste Frage, ob die saure Reaction des Harns ausschliesslich von sauren Salzen herrührt, oder ob theilweise freie Säuren daran betheiligt sind. Wird frischer Harn mit Aether geschüttelt, so hinterbleibt zwar immer nach dem Abdestilliren desselben ein saurer Rückstand, der die Frage zu bejahen scheint, allein die geringe Menge der stets schmierigen Substanz gestattet keine nähere Untersuchung.

Oxalsäure. $C_4\ H_2\ O_8$. Des muthmaasslichen Herkommens der Oxalsäure des Harns wurde vorhin bei der Harnsäure gedacht. Unwahrscheinlich ist ihre directe Abstammung aus der Nahrung, wenn man auch im Harne der Pflanzenfresser nach oxalsäurereichem Futter (Klee) etwas mehr Oxalsäure findet, als gewöhnlich. Dass die Oxalsäure auch aus dem Kreatin stammen kann, wenn es in Kohlensäure, Methyluramin und Oxalsäure zerfällt, ist bei der grossen Verbreitung des Kreatins nicht ausser Acht zu lassen. Die Oxalsäure ist im Harne stets an Kalk gebunden, und nur deshalb gelöst, weil das saure phosphorsaure Natron dieses in Wasser fast unlösliche Salz in beträchtlicher Menge zu lösen vermag. In schwach saurem Harne kommt der oxalsaure Kalk, ebenso wie im alkalischen der Herbivoren meist als krystallinisches Sediment vor. Menschlicher Harn, der dasselbe nicht freiwillig ausscheidet, thut es in der Regel nach Abstumpfung der sauren Reaction mit einigen Tropfen Ammoniak. Falls sich hierbei keine Kalkoxalatkrystalle ausscheiden, braucht man den Harn nur zur Trockne abzudampfen, den Rückstand in schwachem Weingeist aufzunehmen, und das Extract mit Aether zu schütteln. Im Bodensatze der alkoholischen Lösung finden sich dann schöne Krystalle des Salzes. (*Lehmann.*)

Das Kalkoxalat erscheint im Harne selten amorph, meistens in sehr kleinen, stark glänzenden octaedrischen Krystallen, die bei ihrer Schwerlöslichkeit kaum mit anderen Dingen verwechselt werden können. Dieselben Krystalle erhält man künstlich durch Vermischen äusserst verdünnter Oxalsäure mit schwachem Kalkwasser, oder durch Zutropfen von etwas Chlorcalcium und oxalsaurem Ammoniak zu einer Lösung von saurem phosphorsaurem Natron. Die so erhaltene klare Auflösung des Kalkoxalats entspricht wahrscheinlich dem Lösungszustande desselben im Harne. Mit etwas Ammoniak versetzt scheiden sich dann die schönsten



Harnsediment mit Kalkoxalat.

Krystalle des Salzes aus. Die beistehende Abbildung zeigt rechts solche künstliche Krystalle, links natürliche aus dem Pilze, Schleimkörperchen und Samenfäden enthaltenden Harne eines Typhösen.

Die Oxalsäure findet sich constant im Harne ohne dass sie nachweislich mit der Nahrung eingeführt worden. Ihre Entstehung muss demnach zunächst in den schon erwähnten Stoffwechselproducten, in der Harnsäure und dem Kreatin gesucht werden, bei Fleischnahrung auch in dem damit eingeführten Kreatin. Ihre Menge im Harn soll nach copiösen und guten Mahlzeiten steigen, ja in England soll eine wahre Oxalurie der Schlemmer vorkommen. Auch der Genuss von kohlensaurem Wasser und von Schaumweinen soll die Oxalsäure des Harns mehren. Nach *Wöhler*, *Buchheim* und *Piotrowsky* erzeugt Genuss kleiner Mengen dieser (giftigen) Säure dasselbe. Grössere Blasensteine aus Kalkoxalat von Maulbeerform sind nicht selten. Die Veranlassungen zu ihrem Entstehen sind unbekannt; ihr Auftreten berechtigt nicht zur Annahme vorausgegangener Oxalurie, da die Steinbildung nur von frühzeitiger A u s - s c h e i d u n g des so schwer löslichen Salzes in der Blase verursacht sein kann.

Die **Bernsteinsäure.** $C_8 H_6 O_8$ wurde zuerst von *Heintz* im Thierkörper gefunden und zwar in der Echinococcenflüssigkeit. *Gorup-Besanez* fand sie dann in normalen Organen, in der Milz, der Thymus und der Thyreoïdea des Rindes. Später wurde sie öfter beobachtet in den verschiedensten Transsudaten. Im Harn ist die Bernsteinsäure lange vergeblich gesucht, und selbst nach dem Genusse beträchtlicher Quantitäten oft nicht gefunden worden, während *Wöhler* dieselbe nachwies. *Schottin* fand sie darnach zuerst im Schweisse wieder. Erst *G. Meissner* gelang es das häufige Vorkommen der Bernsteinsäure im Harne darzuthun. Die Säure kommt nicht constant, aber sehr oft vor im Harne des Hundes, des Menschen und des Kaninchens. Um sie zu gewinnen und nachzuweisen verfährt man in folgender Weise: Der Harn wird mit Barytwasser vollkommen ausgefällt, das Filtrat bis zur beginnenden Harnstoffkrystallisation abgedampft, von etwa ausgeschiedenen Uraten filtrirt, das Filtrat bis zum ursprünglichen Harnvolum mit absolutem Alkohol aufgefüllt. Der sich absetzende Niederschlag besteht aus Chloralkalien, etwas harnsaurem Alkali, viel Farbstoff (beim Hundeharn auch aus etwas Kreatin), und dem in Alkohol unlöslichen bernsteinsauren Natron. Durch Umkrystallisiren des Niederschlages aus Wasser wird das Letztere ziemlich rein erhalten (*G. Meissner* und *Jolly*). Ein anderes von *Koch* befolgtes Verfahren ist ähnlich, nur wird der Barytüberschuss des ersten Filtrats mit Schwefelsäure genau entfernt, dann bis zur neutralen Reaction Salzsäure zugesetzt, abgedampft unter Zusatz von wenig Natron um die wieder eintretende saure Reaction zu beseitigen, mit Alkohol gefällt, der Niederschlag in Wasser gelöst, filtrirt und wieder zur Krystallisation abgedampft. Das bernsteinsaure Natron scheidet sich dann neben Chloriden aus. Beim Behandeln des Natronsalzes mit Säuren scheidet sich die Bernsteinsäure in glänzenden rhombischen Pris-

men und rhomboedrischen oft sechsseitigen Tafeln aus. Zur Erkennung dienen ausserdem die leichte Löslichkeit der Säure in Wasser und in heissem Alkohol, die Sublimation ohne Zersetzung bei 180° C., die Bildung von Oxalsäure beim Schmelzen mit Kali, die Unlöslichkeit der Alkalisalze in Alkohol und die Fällbarkeit durch ein klares Gemisch von Alkohol, Chlorbarium und Ammoniak, sowie durch Eisenchlorid. Das characteristische bernsteinsaure Eisenoxyd erhält man am besten als amorphen, rothen, nur in Säuren löslichen Niederschlag mittelst eines der bernsteinsauren Alkalisalze.



Bernsteinsäure.

Die Bernsteinsäure ist zweibasisch und gehört wie die ebenfalls zweibasische Oxalsäure derselben Reihe an, wie diese. In der Oxalsäure ist zweimal die Gruppe des Carbonyls oder Kohlenoxyds enthalten, C_4O_4 das Oxalyl, welches in der Bernsteinsäure vereinigt ist mit den Aethylen C_4H_4. Die Letztere enthält also ein Succinyl $C_4O_4\text{–}C_4H_4$, so dass die Säure selbst die Zusammensetzung $\left.\begin{matrix}C_8H_4O_4\\H_2\end{matrix}\right\}O_4$ hat. *M. Simpson* ist es geglückt sie durch Einwirkung von Kali auf das Dicyanaethylen synthetisch zu erzeugen:

$$C_4H_4\left\{\begin{matrix}C_2N\\C_2N\end{matrix}\right. + 8HO = \left.\begin{matrix}C_4O_4\text{–}C_4H_4\\H_2\end{matrix}\right\}O_4 + 2NH_3.$$

Die Bernsteinsäure und die übrigen Glieder dieser Reihe stehen zu den 2säurigen oder 2atomigen Alkoholen in derselben Beziehung, wie die Fettsäuren zu den gewöhnlichen 1atomigen Alkoholen.

$$C_4H_6O_2 + 4O = 2HO + C_4H_4O_4.$$

Aethylalkohol einatomig — Essigsäure einbasisch

$$C_4H_6O_4 + 8O = 4HO + C_4H_2O_8.$$

Aethylenalkohol zweiatomig — Oxalsäure zweibasisch.

$$C_8H_{10}O_4 + 8O = 4HO + C_8H_6O_8.$$

Butylenalkohol zweiatomig. — Bernsteinsäure zweibasisch.

Die Bernsteinsäure kann mit vegetabilischer Nahrung in den Organismus gelangen. Sie findet sich z. B. fertig gebildet in den Lactuca- und Artemisia-Arten (Absinth) und entsteht durch Gährung aus dem Zucker, der Aepfelsäure und dem Asparagin. Bei der Alkoholgährung des Zuckers durch Hefe entdeckte *Pasteur* zuerst die Bildung von Bernsteinsäure. Aus der Aepfelsäure entsteht sie durch Einwirkung eines im Käse enthaltenen Fermentes bei gleichzeitiger Gegenwart von Kalk,

$$C_8H_6O_{10} - 2O = C_8H_6O_8.$$

Aepfelsäure. — Bernsteinsäure.

wie die Formel lehrt, durch Reduction. Indess verläuft die Gährung in Wirklichkeit nicht so einfach, da sich gleichzeitig Essigsäure, Kohlensäure, öfter auch Buttersäure und Wasserstoff bilden.

Die Aepfelsäure ist die Oxybernsteinsäure, die Weinsteinsäure Dioxybernsteinsäure. *Kekulé* stellte aus der Monobrombernsteinsäure durch Einwirkung von Wasser und Silberoxyd die Aepfelsäure dar,

$$\left.\begin{matrix}(C_4\,O_4\text{–}C_4\,H_3\,Br) \\ H_2\end{matrix}\right\} O_4 + Aq\,HO_2 = \underset{\text{Aepfelsäure.}}{\left.\begin{matrix}(C_4\,O_4\text{–}C_4H_3\,(HO_2)) \\ H_2\end{matrix}\right\}} O_4 + Aq\,Br.$$

auf dieselbe Weise aus der Dibrombernsteinsäure die Weinsteinsäure.

$$\left.\begin{matrix}(C_4\,O_4\text{–}C_4\,H_2\,Br_2) \\ H_2\end{matrix}\right\} O_4 + 2\,Aq\,HO_2 = \underset{\text{Weinsteinsäure.}}{\left.\begin{matrix}(C_4\,O_4\text{–}C_4\,H_2\,(HO_2)^2) \\ H_2\end{matrix}\right\}} O_4 + 2Aq\,Br.$$

Umgekehrt kann aus Aepfelsäure und Weinsteinsäure durch Reduction mit Iodwasserstoff wieder die Bernsteinsäure erhalten werden. (*Schmitt, Dessaignes.*)

Ein Amid der Aepfelsäure, das Asparagin $C_8\,H_8\,N_2\,O_6$ kommt in vielen Pflanzen vor, in den Keimen der Spargel, in der Althäawurzel, in den Kartoffeln, in grösster Menge in den Blättern und Stengeln der Wicken. Das Asparagin wird durch Gährung direct in Bernsteinsäure übergeführt, durch Behandlung mit salpetriger Säure zerlegt in Wasser, Stickgas und Aepfelsäure.

$$\underset{\text{Asparagin.}}{C_8\,H_8\,N_2\,O_6} + 2\,NO_3 = \underset{\text{Aepfelsäure.}}{C_8\,H_6\,O_{10}} + 4\,N + 2\,HO.$$

Endlich bildet sich die Bernsteinsäure bei der Oxydation der Korksubstanz, der Fette, der fetten Säuren, besonders der Buttersäure und der Glycolsäuren (Oxyfettsäuren) mittelst Salpetersäure.

$$\underset{\text{Buttersäure.}}{C_8\,H_8\,O_4} - H_2 + 4\,O = \underset{\text{Bernsteinsäure.}}{C_8\,H_6\,O_8}.$$

Meissner und *Shepard* geben ferner an durch Oxydation von Benzoësäure mit Bleisuperoxyd Bernsteinsäure erhalten zu haben. Ebenso sollen die »Rohfaser« der Pflanzen und die Chinasäure unter den Oxydationsproducten Bernsteinsäure liefern. Die Quellen der Bernsteinsäure des Harns können demnach sehr zahlreich sein, und sie liegen nach *Meissner* auch entweder im Genusse von Substanzen, aus denen die Säure durch Reduction entstehen kann (Aepfelsäure, Weinsäure, Asparagin) oder solcher Stoffe, aus denen sie durch Oxydation entsteht, nämlich der Fette, mögen diese nun genossen sein oder dem thierischen Körper schon im Fettgewebe angehört haben und dort durch Oxydation zersetzt worden sein.

Der Harn von Pflanzenfressern (Kaninchen) enthält nach Fütterung mit Wiesenheu und Kleie nur Spuren von Bernsteinsäure, nach Mohrrüben, welche reich an Aepfelsäure sind, bedeutende Mengen, ebenso nach Einverleibung einiger Gramm äpfelsauren Kalks. Menschlicher Harn enthält 2 Tage

nach dem Genusse von 20—30 Grms. äpfelsaurem Kalk vorübergehend Bernsteinsäure, daneben aber viel kohlensaure Salze, da der grösste Theil der Säure vom Menschen zu Kohlensäure und Wasser oxydirt zu werden scheint. Nach dem Essen von Spargel (Asparagin und etwas Aepfelsäure enthaltend) wird 36 Stunden später vorübergehend viel Bernsteinsäure durch den Harn ausgeschieden (*Koch*). Irgendwo muss demnach im Körper ein Reductionsprocess stattfinden können, durch welchen Bernsteinsäure entsteht. Derselbe findet wahrscheinlich schon bei der Verdauung statt, denn *Koch* beobachtete, dass äpfelsaurer und weinsteinsaurer Kalk sowie Asparagin bei der Digestion mit Magensaft namentlich in Gegenwart von Eiweiss, Bernsteinsäure liefern. Dasselbe geschah mit neutraler Pepsinlösung, die also im Stande sein würde auf diese Stoffe wie sonstige Gährungs- oder Fäulnissfermente zu wirken.

Die grösste Menge bernsteinsauren Natrons fanden *Meissner* und *Jolly* im Hundeharne (2 Grms. in 800 Cub. Cent.) nach täglicher Fütterung mit 1 Pfund Fleisch und $^1/_4$ Pfund Fett, namentlich nach Schweineschmalz. Als der Hund durch lange Fütterung mit Fett gemästet worden, und bei späterer vegetabilischer Diät wieder abmagerte, also von seinem Körperfett zehrte, erschien ebenfalls viel Bernsteinsäure im Harn. *Koch* bestätigte dasselbe für den Menschen, nämlich bernsteinsäurehaltigen Harn am dritten Tage nach dem Genusse von $^1/_2$ Pfund Butter.

Nach *Meissner* und *Shepard* wird im Organismus des Menschen auch aus Benzoësäure etwas Bernsteinsäure gebildet, da nach dem Genusse von Benzoësäure nicht nur im Harne, sondern auch im Schweisse und im Speichel kleine Mengen von Bernsteinsäure zu finden sind. Dasselbe gilt für das Blut von Kaninchen nach geeigneter hippursäurebildender Fütterung.

Die Menge der Bernsteinsäure im Harne steht in keinem rechten Verhältnisse zu denen der genossenen sie bildenden Stoffe. Ein Theil der Säure scheint demnach ganz oxydirt werden zu können zu CO_2 und HO. Hierauf beruht es auch wahrscheinlich, dass man die Bernsteinsäure oft nach dem Genusse im Harn nicht wieder findet, oder in anderen Fällen nur unbedeutende Bruchtheile.

Phenylalkohol $C_{12}H_6O_2$ (Syn. Phenylsäure, Carbolsäure) wurde von *Städeler* aus dem Rinderharne dargestellt, durch Destilliren der salzsäurehaltigen Mutterlauge von der Hippursäure und Schütteln des mit Soda neutralisirten Destillates mit Aether, der den Phenylalkohol nach dem Verdunsten hinterliess. Der Phenylalkohol ist in dem Rückstande leicht kenntlich an dem Geruche, an der vorübergehenden blauvioletten Färbung mit Eisenchlorid und der grünblauen Farbe die ein mit Salzsäure benetzter Fichtenspahn damit annimmt. Der langhaftende und widerwärtige Geruch, welchen jeder abgedampfte Harn nach dem Zusatze von Salzsäure giebt, rührt ohne Zweifel von dem Auftreten chlorhaltiger Phenylkörper her. Diese Riechstoffe haben Nichts gemein mit dem Geruche des unzersetzten Harns, es ist deshalb auch nicht

wahrscheinlich, dass die von *Städeler* aus dem erwähnten Destillate gewonnene Damalursäure und Damolsäure, Körper deren Zusammensetzung noch nicht festgestellt ist, die ursprünglichen Riechstoffe des Harns seien. Dagegen darf man vermuthen, dass der Körper, welchen *Städeler* als Taurylsäure ($C_{14}H_8O_2$) beschrieb (isomer mit dem Anisol, d. i. dem Phenyl-Methyläther $\left.\begin{matrix}C_{12}H_5\\C_2H_3\end{matrix}\right\}O_2$) Kressylalkohol $C_{14}H_8O_2$ ist, eine Substanz, die im Geruche auffallend dem Pferdeharn gleicht. Wie unvollkommen die hier genannten Körper auch bekannt sein mögen, so erscheinen sie doch für die Kenntniss der thierisch-chemischen Processe äusserst wichtig, weil sie sämmtlich in naher chemischer Beziehung zu den übrigen vom Thierkörper gebildeten Stoffen der aromatischen Gruppe (Benzoësäure, Hippursäure) stehen.

Zucker im Harne wurde lange als eine durchaus pathologische Erscheinung aufgefasst, und unzählige Male ist versichert worden, normaler Harn enthalte niemals auch nur Spuren von Zucker. Bei der grossen pathognostischen Wichtigkeit der Prüfungsmethoden auf Zucker im Urin musste man selbstverständlich sicher gehen, dass dieselben vor Allem Differenzen zwischen normalen und diabetischen Urinen feststellten. Indess hat *Brücke* gezeigt, dass der Zucker dennoch im normalen Harne nicht fehlt, ein Satz der jetzt auch für die Fleisch- und Pflanzenfresser allgemein giltig ist. Ohne der langen Discussion über die wichtige Frage folgen zu können möge hier nur das Wesentliche für die Beweisführung hervorgehoben werden.

Darstellung und Nachweis des Zuckers aus normalem Harn. Nicht weniger als 1 Litre Harn wird mit Salzsäure angesäuert und in die Kälte gestellt, bis die Harnsäure ausgeschieden. Von dieser wird abgegossen oder filtrirt, die freie Säure mit Natron abgestumpft und absoluter Alkohol zugesetzt, bis deutliche Trübung erfolgt. Nach dem Stehen des Gemisches in der Kälte wird von dem neuen Niederschlage wieder filtrirt, und das Filtrat nun mit alkoholischer Kalilösung bis zur Trübung versetzt. Nach abermaligem Stehen in der Kälte giesst man die Flüssigkeit ohne Rücksicht auf den leicht mitfliessenden Bodensatz von Erdphosphaten fort, und untersucht den Beschlag der an den Wänden und auf dem Boden des Glases fest haftet. Derselbe enthält einzelne Krystalle von Alkalicarbonat, besteht aber im wesentlichen aus dem in Alkohol unlöslichen Zuckerkali. In Wasser gelöst giebt dieses sämmtliche Reactionen des Traubenzuckers: es reducirt Kupferoxyd in alkalischer Lösung bei 70° C. unter Abscheidung des Kupferoxyduls, reducirt basisch salpetersaures Wismuthoxyd auch wenn es nur noch kohlensaures Alkali enthält, und bräunt sich beim Kochen mit Kali oder Natron. Wird die Substanz mit verdünnter Schwefelsäure genau neutralisirt, zur Trockne verdunstet, und der Zucker mit Alkohol vom schwefelsauren Alkali getrennt, der Alkohol durch Abdampfen entfernt, der Syrup in Wasser gelöst und nach dem Ansäuern mit einer Spur

Essigsäure in einer Gaseprouvette mit ausgewaschener Hefe versetzt, so entwickelt sie langsam CO_2. (Alkoholgährung.)

Ein zweites Verfahren besteht in der vorläufigen Ausfällung des sauren Harns mit neutralem Bleiacetat und der Fällung des Filtrates mit Bleiessig. Reine Zuckerlösung wird zwar von Bleiessig nicht gefällt, sondern nur von ammoniakalischer Bleilösung, allein *Brücke* hat gezeigt, dass die Gegenwart anderer freilich nicht näher zu bezeichnender Substanzen im Harn die Fällung des Zuckers durch Bleiessig veranlasst. Der erhaltene Niederschlag wird mit mässig concentrirter Kochsalzlösung auf dem Filter ausgewaschen und abgepresst. Man vertheilt ihn dann in Wasser und zerreibt unter Zusatz gesättigter Oxalsäurelösung, bis eine filtrirte Probe mit Oxalsäure keine Trübung mehr giebt. Hierauf wird das Ganze filtrirt, das Filtrat mit Soda genau neutralisirt, mit Essigsäure wieder angesäuert und rasch bis auf ein Fünftel eingedampft. Nach dem Erkalten giesst man die fünffache Menge absoluten Alkohols zu, stellt in die Kälte, bis das oxalsaure Natron auskrystallisirt ist, filtrirt und fügt so lange alkoholische Kalilauge zu, bis die Trübung nicht mehr zunimmt. Nach 48stündigem Stehen in der Kälte wird vom Zuckerkali abgegossen, dieses mit verdünnter Oxalsäure zerlegt, mit kohlensaurem Kalk die überschüssige Oxalsäure entfernt, etwa 4 Vol. Alkohol zugefügt und filtrirt. Das Filtrat mit Essigsäure schwach angesäuert hinterlässt den Zucker als gelben Syrup. Auf diese Weise gelingt es, aus normalem menschlichen Harn und aus dem Harne des Hundes so viel Zucker zu erhalten, dass nicht allein sämmtliche Reductionsproben, sondern auch die Gährungsprobe damit angestellt werden können. Auch gelingt der Nachweis des bei der Gährung entstandenen Alkohols durch Destillation, durch die Essigsäurebildung im Destillate mit Platinschwarz und durch die Reduction von chromsaurem Kali mit Schwefelsäure. Bei diesem Verfahren wird indess nicht aller Zucker ausgefällt, da ammoniakalische Bleilösung nach der Fällung mit Bleiessig noch einen Niederschlag erzeugt, welcher in Kali gelöst die Reductionsproben des Zuckers giebt. Der Niederschlag ist indess zum Nachweise des präformirten Zuckers nicht zu verwenden, weil er Indican enthält, das beim Behandeln mit Oxalsäure Zucker liefern kann.

Auch im Harne des Rindes und des Pferdes ist constant Zucker nachweisbar.

Die Menge des Zuckers im normalen Harne beträgt ungefähr 0,1 pCt., so dass also der Mensch im Tage mehr als 1 Grm. Zucker durch die Nieren ausscheiden kann.

Seit der Zucker im normalen Harne entdeckt worden, muss man sich fragen, wie es komme, dass er so oft übersehen, und ob die Zuckerproben ohne vorgängige Isolirung des Harnzuckers wirklich nur negative Resultate geben. Das Letztere ist keineswegs der Fall, aber dennoch ergeben die Proben sehr auffällige Differenzen zwischen diabetischem und normalem Harn. Normaler Harn unterscheidet sich von diabetischem zunächst darin, dass er

auch in längeren Schichten im Polarisationsapparate untersucht keine Circumpolarisation zeigt, dass er mit Natron und so viel verdünnter Kupfervitriollösung versetzt, bis gerade leichte Trübung von Kupferoxydhydrat erfolgt, bei 70° C. keinen schweren Niederschlag von gelbem oder rothem Kupferoxydul absetzt, und dass er mit Hefe direct versetzt nicht gährt, d. h. keine erkennbaren Mengen CO_2 entwickelt. Man hat weiter zu fragen, ob dies von dem geringen procentischen Gehalte an Zucker oder von anderen Umständen herrührt. Beides ist zu berücksichtigen. Die erste und die letzte Probe geben zuweilen bei diabetischem Harne z. B. von solchen Patienten, welche nach einer erfolgreichen Kur vorübergehend nur Spuren von Zucker (1 pr. mille) absondern, negative Resultate, bei der zweiten sog. *Trommer*'schen Probe aber deutliche Ausscheidung von Kupferoxydul. Wir dürfen uns also nicht wundern, dass die Gährungs- und die Polarisationsprobe den geringen Zuckergehalt des normalen Harns nicht aufdecken, aber wunderbar erscheint es, dass die *Trommer*'sche Probe, nach dem von *Brücke* durch die Isolirung des Zuckers nun einmal nachgewiesenen Gehalte daran, im Stiche lässt, während sie im ebenso schwach zuckerhaltigen diabetischen Harn unzweifelhaft positiven Aufschluss giebt. Die Sache ist diese: jeder normale Harn giebt ohne irgend welche Vorbereitungen zur Isolirung des Zuckers sämmtliche Reductionsproben des Zuckers. Wird mit normalem Harne die *Trommer*'sche Probe angestellt, so scheidet sich zwar statt des schweren Kupferoxyduls nur ein flockiger, farbloser Niederschlag von Phosphaten ab, die vorher grüne oder blaue Flüssigkeit wird aber bei 70° C. gelb und enthält dann Kupferoxydul in Lösung, was dadurch leicht bewiesen wird, dass sie an der Luft unter Sauerstoffaufnahme wieder die vorige Farbe annimmt, und dass sie nach dem Ansäuren mit Salzsäure durch gelbes Blutlaugensalz hellviolett gefällt wird wie eine Lösung von Kupferoxydul oder Kupferchlorür. Ferner wird eine Spur basisch salpetersauren Wismuthoxyds mit Harn und kohlensaurem Natron gekocht deutlich geschwärzt unter Bildung von Wismuthoxydul. Kocht man endlich Harn mit Natronlauge, so bräunt er sich ganz so wie eine sehr schwache Zuckerlösung oder wie diabetischer Harn, wenn der letztere nicht mehr als 1 pr. mille Zucker enthält. Die sich hierbei bildende braune Substanz ist es auch, welche in der *Trommer*'schen Probe erst die Kupferreduction veranlasst, denn wenn man den Zucker zuvor nur mit Kali auf 70° C. bis zur Bräunung erwärmt und nach dem Wiederabkühlen Kupfervitriol hinzufügt, so erfolgt die Ausscheidung des Oxyduls schon beim Stehen in der Kälte. Da die sich bildende braune Substanz (Glucinsäure, Huminsubstanzen) an dem Farbenwechsel des normalen Harns bei der *Trommer*'schen Probe betheiligt sein könnte, so stellt man dieselbe dort zweckmässig in folgender Weise an: man versetzt den Harn mit überschüssiger Natronlauge und erwärmt so lange auf 70° C., bis die Farbe ihre grösste Tiefe erreicht hat, und bis sich die Erdphosphate vollkommen abgesetzt haben. Nach dem Erkalten wird filtrirt und das Filtrat mit

so viel verdünnter Kupfervitriollösung versetzt, bis die Farbe dunkelgrün geworden. Nach einigem Stehen unter Luftabschluss geht jetzt die Farbe in Gelb über, die Flüssigkeit ist vollkommen klar und enthält nun gelöstes Kupferoxydul. Wir führen diese Thatsachen nicht an, um damit zu beweisen, dass der normale Harn Zucker enthalte, denn dieser Nachweis wurde vorher schon in vollkommen bindender Gestalt geliefert, sondern nur um zu zeigen, dass jeder Harn Reactionen giebt, welche die Existenz des Zuckers nicht ausschliessen. Die Reactionen würden für den Zucker zutreffen und im concreten Falle beweisend sein, wenn der Harn keine anderen Stoffe enthielte, die sie auch bewirken können. Von einigen Bestandtheilen des normalen Harns weiss man, dass sie wenigstens Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduciren; diese sind die Harnsäure und das Kreatinin. Allein dieselben geben die *Trommer*'sche Probe nur, wenn man bis nahe zum Siedepuncte erwärmt, oder wenn man die Probe längere Zeit in der Wärme stehen lässt. Sie sind deshalb wahrscheinlich auch die Ursache der bei allen *Trommer*'schen Proben mit hinreichendem Natronüberschuss und ausreichender Kupfermenge nach stundenlangem Stehen fast immer erfolgenden Ausscheidung von feinpulverigem gelbem Kupferoxydulhydrat, während sie an der augenblicklich schon bei 70° C. auftretenden und ohne Kupferoxydulausscheidung verlaufenden Reduction wahrscheinlich nicht betheiligt sind. Die Menge des durch den normalen Harn stets reducirbaren Kupferoxyds ist indess augenscheinlich zu gross, um ganz dem normalen Zuckergehalte zugewiesen werden zu dürfen, und man hat deshalb noch nach anderen unter denselben Verhältnissen, wie der Zucker, reducirenden Stoffen zu suchen. Ihre nähere Bezeichnung ist jedoch für den Augenblick unmöglich; sogenannter Harnschleim, durch Alkohol gefällt, reducirt nicht, der Farbstoff nach *Scherer's* Methode gewonnen auch nicht, und auch das Indican soll in alkalischer Lösung erwärmt nicht in Zucker und Indigblau gespalten werden. Die zweite, ebenso wie der Zucker, reducirende Substanz des Harns steckt also unter den unbekannten Extractivstoffen.

Zwischen dem zuckerärmsten diabetischen und dem zuckerreichsten normalen Harne ist bei der *Trommer*'schen Probe in der Regel noch eine Differenz zu beobachten. Dieselbe liegt nicht in der Menge des reducirten Kupferoxyduls, sondern nur in der beim normalen Harne stets ausbleibenden Ausfällung des Kupferoxyduls, und das ist es, was der Arzt bei der Untersuchung auf Diabetes im Auge hat. Der normale Harn muss demnach neben dem Zucker noch Stoffe enthalten, welche mit freiem Alkali gemischt Kupferoxydul in Lösung zu erhalten vermögen. Das Kupferoxydul ist, einmal ausgeschieden, ein sehr schwer löslicher Körper; sind aber während seiner Entstehung gewisse Stoffe zugegen, z. B. Ammoniak, so bleibt es in beträchtlicher Menge gelöst. An das Ammoniak könnte man beim Harne denken, da sich dasselbe durch Erwärmen mit Aetzalkalien aus dem Harnstoffe bildet. Allein das Ammoniak entweicht auch wieder und es bildet sich so gut aus dem meist sehr harnstoffreichen

diabetischen Harne, wie aus dem normalen, so dass es schlechterdings unverständlich sein würde, warum der diabetische Harn kein Kupferoxydul aufzulösen pflegt, wenn die Lösung im normalen Harne durch NH_3 geschähe. Endlich verhält sich der normale Harn nach der *Trommer*'schen Probe nicht wie eine ammoniakalische Kupferoxydullösung, da er mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert kein Oxydul oder metallisches Kupfer fallen lässt. Im normalen Harne müssen folglich Substanzen enthalten sein, die in den meisten Fällen von Diabetes fehlen, ja solche Stoffe müssen in ansehnlicher Menge vom Gesunden entleert werden, denn der normale Harn vermag oft zehnmal so viel Kupferoxydul aufzulösen, als er selbst durch Reduction bilden kann. Man braucht nur zu normalem Urin gemessene Mengen von diabetischem oder gewogene Zuckermengen zuzusetzen, um sich zu überzeugen, dass selbst bei einem um $^1/_2$ pCt. nicht selten bis zu 1 pCt. gesteigerten Zuckergehalte die *Trommer*'sche Probe negativ ausfällt, wenn man sie nach der Ausfällung des Kupferoxyduls beurtheilt. Dies ist früher immer geschehen, und die vielen Untersuchungen, welche über die Zuckerausscheidung durch die Nieren nach Fütterung oder Einspritzung von Zucker ins Blut angestellt worden, sind deshalb theilweise ohne Werth, um so mehr, als die Versuche meist an Hunden angestellt sind, deren Harn colossale Mengen der Kupferoxydul lösenden Stoffe enthält. Einer dieser Stoffe kann näher bezeichnet werden: er ist nach den Arbeiten von *Winogradoff* das Kreatinin, dessen alkalisirte Lösung in der That darin durch Zucker erzeugtes Kupferoxydul so in Lösung erhält, dass es durch verdünnte Schwefelsäure nicht ausgefällt werden kann. Indess ist das Kreatinin wahrscheinlich nicht die einzige an der Erscheinung betheiligte Substanz. Im Diabetes müssen diese Substanzen gewöhnlich fehlen, und *Winogradoff* fand in der That die Kreatininausscheidung in vielen Fällen von Diabetes vermindert, selbst ganz aufgehoben. Allein dies ist nicht immer der Fall, denn es giebt diabetische Urine, welche nur einen Theil des Oxyduls ausfallen lassen, einen anderen Theil in Lösung erhalten, ja solche, wo noch bei 1—$1^1/_2$ pCt. Zucker die Oxydulfällung ausbleibt. Man sieht leicht ein, wie in solchen Fällen beim Sinken des Zuckergehalts unter 1 pCt. die *Trommer*'sche Probe scheinbar die Abwesenheit des Zuckers bezeugen kann. Nach langjährigen gelegentlichen Erfahrungen möchte der Verfasser vermuthen, dass die sehr langsam verlaufenden Fälle von Diabetes, bei denen, abgesehen vom procentischen Zuckergehalte des Harns, die übrigen Symptome fehlen oder wenig auffällig sind, und in denen auch der Harn gefärbt bleibt, die Kupferoxydul lösenden Stoffe noch angetroffen werden, während in den ausgeprägtesten Fällen, mit massenhafter Abscheidung sehr blassen Harns, ausnahmslos trockener Haut und häufiger Entstehung von Linsenkatarrhakten wenig oder keine Spur von diesen Stoffen im Harne entleert werden. Solche Fälle müssen demnach auch mit einem anderen krankhaften Processe, als dem der gesteigerten Zuckerbildung, complicirt sein, welcher

eben in der Nichtbildung oder Nichtausscheidung jener Stoffe liegt. Es wäre zu untersuchen, in wie weit der letztere Process secundärer, durch die lange Durchtränkung des Körpers mit Zucker, eingeleiteter Natur sein mag.

Das Verhalten des normalen Harns lehrt, dass ein so wichtiges Nahrungsmittel, wie der Zucker, in kleinen Antheilen dem Thierkörper durch die Nieren verloren geht. Wenn diese Consequenz als ein Grund gegen die Richtigkeit der *Brücke*'schen Entdeckung angeführt wurde, so dürfte vor Allem entgegenzuhalten sein, dass gar nicht einzusehen sei, wie der Zucker, welcher im Blute kreist, bei seiner nachweislichen Diffusion durch thierische Membranen dazu kommen solle, durch die Nierengefässe zu fliessen, ohne theilweise nach dem Harne hin auszuweichen.

Kein Gebiet der pathologischen Chemie ist so oft bearbeitet worden, als die Diabetesfrage, deren Entwickelungsgang hier wiederzugeben die Grenzen dieser Darstellung nicht erlauben. Bezeichnet man alle Zustände gesteigerter Zuckerabfuhr durch den Harn als Diabetes, so wird die nächste Frage die sein, wie viel Zucker das Blut enthalten müsse, damit die Steigerung stattfinde. Wie schon erwähnt, sind die vorhandenen Untersuchungen gerade in diesem Puncte sehr unvollkommen: Auf 1 Kilo Körpergewicht des Hundes soll von 1 Grm. in die Venen injicirten Zuckers im Harne nichts zu bemerken sein, von 2 Grms. geringe Vermehrung des Harnzuckers in den nächsten 5 Stunden. Da der normale Harn Zucker enthält, so wird wahrscheinlich jede auch geringe Vermehrung des Blutzuckers entsprechend auf den Zuckergehalt des Harns wirken. Es ist daher wohl glaublich, dass schon der Genuss von Traubenzucker und Amylaceen in diesem Sinne Differenzen bewirke, sowie, dass unbedeutende Oxydationshemmungen, welche die Regulirung zwischen Zuckerbildung oder -Aufnahme und Zuckervernichtung stören, zu leichten diabetischen Zuständen führen. Hierher sind zu rechnen die Angaben von *Bidder* und *Schmidt*, dass Thiere nach reichlichem Genusse von Zucker denselben im Harne ausscheiden, und die zahlreichen Angaben über zuckerhaltigen Harn bei Krankheiten der Respirationsorgane (Pneumonie) nach dem Einathmen von Kohlenoxyd, von Chloroform, Aether, sowie nach Erstickung (*Alvaro Reynoso*) oder Unterdrückung der Perspiration nach ausgedehnten Verbrennungen der Haut (*Hiel*), auch Firnissen derselben bei Hunden (*G. Meissner*).

Eine andere Reihe von Versuchen an Thieren und Beobachtungen am Menschen weist zwar auch zunächst auf die Vermehrung des Zuckers im Blute, insofern das Factum bei jeder Untersuchung diabetischen Blutes constatirt worden, aber es handelt sich dabei um etwas zweites, nämlich entweder um eine abnorm gesteigerte Bildung des Zuckers aus Stoffen, die nicht Kohlenhydrate der Nahrung sind, oder um eine im Gange der äusseren Respirationsprocesse nicht merkliche Hemmung der normalen Zuckervernichtung oder Zersetzung.

Bekanntlich wurde Diabetes zuerst künstlich erzeugt von *Claude Bernard*

durch Verletzung des Bodens der vierten Hirnhöhle, eine Thatsache, die seither in der mannigfachsten Weise bestätigt worden. Ausserdem erzeugen Einspritzungen von sehr verdünntem Ammoniak auch von Aether in die Pfortader Diabetes, ferner Vergiftung mit Curare, langdauernde Vergiftung mit Strychnin bei Froschen, Zerstörung des Rückenmarks und Durchschneidung des Nervus splanchnicus in der Bauchhöhle. Diese Veranlassungen sind so zahlreich und ihrem Wesen nach von einander so verschieden, dass kaum eine Vorstellung erfunden werden kann, welche den nächsten Erfolg dieser künstlich gesetzten Bedingungen als einen gemeinsamen erscheinen lässt. Die Hypothese *Schiff's*, dass der Diabetes zunächst in einer Hyperämie der Leber bestehe, scheint wohl sehr plausibel, allein der Nachweis des Factums ist bisher nicht geführt. Bei der Section von Diabetikern wird zwar in der Regel die Leber für sehr blutreich und hyperämisch erklärt, aber wer hat je durch Messung oder Schätzung der Gefässfüllung dem geläufigen Ausdruck greifbaren Sinn verliehen? Wer kann ferner beweisen, dass die strotzend mit Blut gefüllte Leber der Leiche das nothwendige Abbild der lebenden sei? Die hypothetische Leberhyperämie bringt indess insofern einige Ordnung in den Ueberfluss beziehungsloser Thatsachen, den die Lehre vom natürlichen und künstlichen Diabetes aufweist, als man sich dann weiter nur vorzustellen braucht, dass mit dem gesteigerten Kreislaufe der Leber auch die Zuckerbildung in dem Organe steige. Die Versuche *Winogradoff's*, der nach künstlichem Diabetes Glycogen und Zuckergehalt der Leber nicht verändert fand, beweisen nicht gegen diese Vorstellung, denn mit der gesteigerten Blutcirculation können der Leber mehr zuckerbildende Stoffe zugeführt werden, und sie kann in der Zeiteinheit mehr Glycogen daraus bereiten, als normal, ohne dass ihr procentischer Gehalt daran zu steigen braucht, weil die grössere sie durchfliessende Blutmenge durch die darin enthaltenen Fermente das Glycogen auch schneller in Zucker wandeln und diesen schneller fortschwemmen kann. Man hat beim Diabetes auch an die andere Hypothese gedacht, dass ohne Steigerung der Glycogenie in der Leber der Zucker wegen irgend welcher Mängel der inneren Respiration nicht oxydirt werde, ja *Pettenkofer* und *Voit* schliessen einfach, es fehle dem Blute des Diabetikers an hinreichenden Sauerstoffträgern (Hämoglobin?). Sie schliessen deshalb so, weil ein Diabetiker in 24 Stunden nicht mehr O aufnimmt und nicht mehr CO_2 ausgiebt, als der Gesunde, obwohl er dreimal mehr Nahrung zu sich nimmt und verdaut, als jener.

Der gesunde mit dem Diabetiker verglichene Mensch entleerte ferner im Harne in 24 Stunden kaum 50 Grms. Harnstoff, der Diabetiker mehr als 100 Grms. und dazu noch 700 Grms. Zucker. Da man nun unmöglich annehmen kann, dass der Gesunde im Tage 700 Grms. Zucker bildet und wieder zerstört, auch die hohe Harnstoffziffer des Diabetikers unzweifelhaft dessen gesteigerten Stoffwechsel, mit anderen Worten, sogar eine gesteigerte Oxydation beweist, die er eben nur durch starkes Essen wieder decken kann, so

ist der Schluss von *Pettenkofer* und *Voit* ein Cirkelschluss, denn er sagt nur, dass der Diabetiker nicht genug zur Oxydation nothwendiger Vorrichtungen besitze, um den v o n i h m producirten Zucker zu verbrennen. Seine Blutkörperchen würden vollkommen ausreichen, wenn er nicht mehr Zucker producirte, als der Gesunde, da er aber mehr bildet, so reichen sie eben nicht aus. Wir kommen demnach auf die alte Erfahrung zurück, dass er mehr Zucker producirt, und jede etwa zu ersinnende Hypothese kann deshalb nur die Richtung der ersten von *Schiff* aufgestellten einschlagen, um so mehr, als auch alle Versuche, den Diabetes aus gesunkener Zuckerzerstörung in irgend welchen anderen Organen, z. B. den Muskeln, herzuleiten, nach einmal begonnener experimenteller Prüfung zur Umkehr von diesem Wege genöthigt haben.

Ob im Diabetes auch Zucker im Harne aus der Nahrung oder aus eingeführten Kohlenhydraten stamme, ist eine Frage, welche trotz ihrer therapeutischen Wichtigkeit von keiner wesentlichen Bedeutung ist, denn Thatsache ist es, dass der Diabetiker bei einer Eiweissnahrung und auch im Hungerzustande fortfährt, Zucker zu harnen. Er bildet also Zucker aus Eiweiss, in der Noth aus dem des eigenen Leibes. Das einzige Organ, dem wir bei unseren heutigen Kenntnissen diesen Process zuschieben können, ist die Leber, und für den künstlichen Diabetes lässt sich der Beweis führen, dass sein Bestehen an das der Leber oder ihrer Glycogenie geknüpft ist. *Winogradoff* fand, dass der Curarediabetes der Frösche nach Exstirpation der Leber, trotz fortbestehender Harnsecretion der feucht gehaltenen Thiere, rasch verschwindet. Welche Bedeutung das Leberglycogen für den künstlichen Diabetes besitzt, zeigte *Saikowsky*, indem er bei Kaninchen durch Curare oder mittelst der *Bernard*'schen Piqunre Diabetes zu erzeugen versuchte, nachdem ihre Leberglycogenie mittelst langsamer Arsenvergiftung vernichtet worden. Das Glycogen und der Zucker verschwinden nämlich nach *Saikowsky's* genauen Beobachtungen während mehrtägiger Arsenvergiftung fast ganz aus der Leber, und in der That sind solche Thiere durch kein Mittel diabetisch zu machen, so dass im besten Falle nur Spuren von Zucker im Harne auftreten. Dass endlich der künstliche Diabetes auch an die Mitwirkung des das Glycogen zu Zucker umwandelnden Fermentes im Blute oder in der Leber geknüpft ist, geht aus dem Ausbleiben des Zuckerharnens bei in der Kälte gehaltenen diabetischen Fröschen hervor. Bringt man die Thiere wieder ins warme Zimmer, so erscheint der Zucker von Neuem im Harne. Der ganze diabetische Frosch verhält sich demnach nicht anders, als die Leber des gesunden Thieres, die nach dem Aufenthalte in der Kälte zuckerfrei ist, in der Wärme Zucker bildet, weil das Ferment jetzt erst die Bedingungen zu seiner Wirksamkeit findet (*Winogradoff*). Sehr mit Unrecht hat man in neuerer Zeit wieder die Existenz von zuckerbildenden Fermenten im Blute aus übertriebener Skepsis leugnen wollen. *O. Nasse* hat bewiesen, dass ein solches Ferment im Lebenden cir-

culirt, da Kaninchen nach Einspritzungen von zuckerfreiem Glycogen in die Venen zuckerreichen und glycogenfreien Harn absondern.

Aus den übereinstimmenden Angaben aller Beobachter geht hervor, dass im Diabetes mit der Zuckerabscheidung auch die des Harnstoffs steigt, ja Gleiches gilt für die Ausscheidung des Wassers und der meisten Harnbestandtheile, namentlich der Salze. Da uns die Erfahrung nöthigt, Diabetiker vorzugsweise mit eiweissreicher Kost zu nähren, so zeigen diese Thatsachen deutlich den Ursprung des Zuckers an. Nur in einem gesteigerten Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel unter Abspaltung von Zucker und Harnstoff kann der Diabetes bestehen. Bei ungenügender Nahrung verliert der Kranke weit schneller als der Gesunde an Gewicht, bei unvollkommener Tränkung weit mehr an Wasser, wie *Gaethgens* gefunden, oft wochenlang unter Abscheidung von mehr Wasser im Tage, als gleichzeitig aufgenommen. Das letztere macht den fast nie fehlenden Durst der Kranken begreiflich.

Dass der Genuss von Zucker und Kohlehydraten die Zuckerausscheidung im Diabetes entsprechend steigert, kann nicht auffallen, weil eben schon mehr Zucker gebildet wird, als wieder zerstört werden kann; der Ueberschuss wirklich resorbirten Zuckers muss also im Harne erscheinen (*M. Traube*).

Auch beim künstlichen Diabetes nimmt das Kreatinin im Harne ab (*Winogradoff*).

Fermente des Harns. Der Harn enthält unter seinen organischen Stoffen auch Spuren von Fermenten, nämlich Pepsin, und ein zuckerbildendes, letzteres wahrscheinlich identisch mit dem Ptyalin. Das Pepsin isolirte *Brücke* daraus nach dem schon beim künstlichen Magensafte angeführten Verfahren: das Ptyalin fand *Béchamp* in dem durch bedeutenden Alkoholüberschuss aus filtrirtem Harne erhaltenen Niederschlage. Der so erhaltene Niederschlag, von *Béchamp* Nephrozymase genannt, besteht aus Phosphaten, dem Fermente und eiweissartigen Stoffen, die ihrer sehr geringen Menge wegen noch nicht gehörig untersucht sind. Die Reactionen der Substanz scheinen einen ganz geringen Peptongehalt des Harns anzudeuten.

Harngährung. Ob die genannten Fermente chemische Veränderungen des Harns erzeugen können, oder ob der Harn noch weitere Fermente enthalte, welche dies vermögen, ist bisher nicht sicher ermittelt. Der Harn zersetzt sich zwar in der Regel, anfangs unter Zunahme der sauren Reaction und unter Eintritt dunklerer Färbung, später unter Umschlagen in die alkalische Reaction, allein man weiss, dass ein Theil dieser Erscheinungen bedingt ist durch den Zutritt von organisirten Fermenten aus der Atmosphäre, welche sich im Harne entwickeln und vermehren. Fängt man Harn in einem aufs sorgfältigste gereinigten und verschliessbaren Glase auf, so zeigt er in der Regel nur die erste Veränderung: er setzt einen Niederschlag von krystallinischer Harnsäure ab, die saure Reaction nimmt etwas zu, und die Farbe wird dunkler. In diesem Zustande kann der Harn Monate und Jahre sich erhalten. Nach *Scherer*

soll diese Veränderung durch die Anwesenheit des Blasenschleims entstehen, welcher, als Ferment wirkend, gewisse freie Säuren bildet, die ihrerseits freie Harnsäure ausscheiden und auch die dunklere Färbung des Harns erzeugen. Aus so verändertem Harne hat man in der That einzelne normal im frischen Harne nicht vorkommende Säuren gewinnen können, nämlich Essigsäure, in selteneren Fällen auch Milchsäure und Buttersäure. Die Veränderung des Farbstoffs scheint indess nicht direct mit der Nachsäuerung zusammenzuhängen, denn wenn man künstlich den Harn durch Säuren, auch durch Essigsäure oder Milchsäure auf den gleichen Säuregrad bringt, sieht man nicht die gleiche Verdunkelung der Farbe auftreten. Dieselbe beruht vielmehr zunächst auf Oxydation durch den atmosphärischen Sauerstoff, denn man beobachtet bei ruhigem Stehen des Harns immer, dass die dunklere Färbung an der Oberfläche beginnt und von dort allmählich und sehr langsam in die Tiefe fortschreitet. *Pasteur* hat gefunden, dass der Harn dabei Sauerstoff absorbirt: als er Harn direct aus der Blase in einem mit ausgeglühter (fermentfreier) Luft gefüllten Ballon aufgefangen und den Ballon wieder zugeschmolzen hatte, enthielt die Luft über dem Harne nach einiger Zeit nur 19,2 pCt. O, 80,0 pCt. N und 0,8 pCt. Kohlensäure. Somit war etwas O absorbirt und CO_2 dafür abgegeben. Nach den vorliegenden Versuchen weiss man im Augenblicke nicht, ob die freien Säuren des Harns, überhaupt die sog. saure Gährung, nicht auch ohne präformirtes Ferment entstehen, da noch nicht mit genügender Sicherheit festgestellt ist, ob gekochter Harn in zugeschmolzenen Gefässen nicht auch nachsäuert.

Die Rückkehr des Harns von der Nachsäuerung zur ursprünglichen Reaction und dann mit Uebergang zur alkalischen beruht dagegen jedenfalls auf einer Fermentwirkung. Aber das hier thätige Ferment ist ein organisirtes, von der Luft zugetragenes und präexistirt unter normalen Verhältnissen nie im Harne. Sehr selten geht ein unter allen Vorsichtsmaassregeln in ganz reine Gefässe gelassener und dann verschlossener Harn in die alkalische Gährung über. In Berührung mit staubiger Luft oder in unreine Gefässe, besonders in solche gebracht, in denen schon einmal Harn alkalisch geworden, wird er dann binnen Kurzem alkalisch. Der chemische Process der alkalischen Gährung ist seit lange genügend aufgeklärt: er besteht in der Wasseraufnahme des Harnstoffs, Umwandlung desselben in kohlensaures Ammoniak und den daraus folgenden secundären Processen. Im Anfange stumpft das kohlensaure Ammoniak die saure Reaction ab, so dass sich zuerst oxalsaurer Kalk und neutraler phosphorsaurer Kalk ausscheiden. Später bilden sich krystallinische Niederschläge von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia und grösstentheils amorphe Niederschläge von harnsaurem Ammoniak. Während so der Harnstoff endlich ganz verschwindet, zerfällt auch die Hippursäure, von der nichts übrig bleibt, als benzoësaure Salze.

In gekochtem und eingeschmolzenem Harne erfolgt diese Zersetzung nie,

sie muss also auf Fermentwirkung beruhen. Niemals wird man so veränderten Harn mit dem Mikroskope vergeblich auf niedere Organismen untersuchen. Dieselben sind allerdings ihrer Kleinheit wegen schwer bestimmbar; dass sie aber lebend und entwickelungsfähig sind, leidet wegen ihrer augenscheinlichen Vermehrung keinen Zweifel. *Van Tieghem* fand im alkalisch gewordenen Harne unter anderen niederen Organismen immer eine Art in sehr überwiegender Menge, welche aus sehr kleinen zu Ketten oder Perlschnüren, auch zu Haufen aggregirten Kügelchen besteht. Die Kügelchen von 0,0015 Mm. Durchmesser sind demnach bedeutend kleiner als alle übrigen organisirten im Harne vorkommenden Gebilde. Nur wo sich diese Harntorulaceen massenhaft entwickeln, findet die Zerlegung des Harnstoffs statt, während bei überwiegendem Gehalte an Hefepilzen gewöhnlich die Reaction sauer bleibt. Man gewinnt das *van Tieghem*'sche Ferment durch Filtriren des Sedimentes gefaulter Urine, Entfernung der Phosphate mit sehr verdünnter Essigsäure und Auflösen etwa zurückbleibender Harnsäure in wenig Natron. So gereinigt hat es indess seine Wirksamkeit eingebüsst; ebenso wirkt Sieden mit Wasser. Setzt man dagegen den unveränderten Filterrückstand zu frischem Harn oder reiner Harnstofflösung, so entwickelt es schon in einigen Minuten Ammoniak unter Zerfall des Harnstoffs. Durch Filtriren kann der Harn nicht ganz vom Ferment befreit werden, weil die kleinen Torulakügelchen theilweise durch das Filter gehen. Eine kleine Probe solchen Harns zu frischem Harn in der Menge gesetzt, dass die Reaction nach starkem Schütteln noch sauer bleibt, erzeugt in demselben ebenfalls binnen Kurzem, namentlich in der Wärme, alkalische Gährung. Während der Zersetzung nimmt die Menge der Torulaceen zu, und *van Tieghem* hat den Beweis geliefert, dass die fortschreitende Harnstoffzersetzung eben an diese Zunahme, an Leben und Entwickelung des kleinen Organismus gebunden ist. Das durch Abschlämmen von anderen Sedimenten möglichst isolirte Ferment zersetzt nämlich Lösungen von Harnstoff in destillirtem Wasser nur bis zu einer gewissen Grenze. Bereitet man aber den Organismen einen Boden, auf den sie gesäet werden können, fügt man nämlich die dafür nothwendige Nahrung, wie phosphorsauren Kalk, zur Bildung von Aschenbestandtheilen, zur Aufnahme von Stickstoff, Leim, Eiweiss hinzu, so vermehren sie sich, und der Harnstoff wird bis auf den letzten Rest zersetzt. Ebenso wirkt Zusatz von Zucker oder anderen organischen Körpern begünstigend. Nur bei sehr concentrirten Harnstofflösungen hört unter diesen Bedingungen die Gährung allmählich wieder auf, z. B. in einer 10procentigen Harnstofflösung, nachdem 8 pCt. zersetzt sind, und wenn die Flüssigkeit schon 13 pCt. kohlensaures Ammoniak enthält. Man hat früher oft gemeint, der Harnstoff zersetze sich in jeder gährenden Flüssigkeit. Nach den Erfahrungen *van Tieghem's* geschieht dies in den meisten Fällen der Alkoholgährung und nach Zusatz von Harnstoff nicht, und falls derselbe mit zerfällt, ist dann auch die Harntorula nachweisbar. Indem jede Gährung einen

günstigen Boden für die Entwickelung niederer Organismen der verschiedensten Art voraussetzt, erfolgt natürlich auch die Harnstoffzersetzung in allen gährenden Flüssigkeiten sogleich und verläuft bis zum Ende, wenn man das erforderliche specifische Ferment hinzufügt. Es kann deshalb nicht auffallen, wenn bereits gährende Gemische, wie Hefe mit Zucker, Phosphaten und stickstoffhaltigen Stoffen für die Harnstoffzersetzung einen sehr günstigen Boden bilden. Vornehmste Bedingung dafür bleibt indess der gleichzeitige Zusatz der Harntorulacee. Dieses Ferment zersetzt ausser dem Harnstoff auch Aethylharnstoff mit Entwickelung von Aethylamin, und Hippursäure unter Abspaltung von Benzoësäure. Es ist die Ursache der Benzoësäurebildung im faulenden Rinderharn, in welchem es ebenfalls in grosser Menge angetroffen wird.

Nach langdauernder Fäulniss enthält der Harn häufig Schwefelwasserstoff, den man leicht an der Bräunung eines darüber gehaltenen Bleipapierstreifens erkennt. Das Gas kann aus einem im Harne präformirten organischen schwefelhaltigen Körper stammen, dessen Anwesenheit man vermuthen darf, allein die grössere Menge bildet sich wahrscheinlich erst aus dem Eiweisse, das auf Kosten der Ammoniaksalze und der stickstoffhaltigen organischen Stoffe (Harnsäure – Kreatinin?) sowie der schwefelsauren Salze von den niederen Organismen bei der eigenen Vermehrung erzeugt wird.

Bevor die Gährungs- und Fäulnisserscheinungen durch die Arbeiten *Pasteur's* aufgeklärt waren, hat man unbedenklich angenommen, der Harn könne sich schon in der Blase ohne Zutritt anderer Dinge, als des Blasenschleimes, zersetzen. Die Hypothese ist, soweit sie die sog. saure Gährung betrifft, immer noch möglich, unhaltbar aber für die ammoniakalische. Alkalischer Harn kommt zwar öfter vor, dass er aber statt Harnstoff kohlensaures Ammoniak enthält und deshalb in der Blase alkalisch geworden, ist eine seltene Erscheinung. *L. Traube* hat mehrere derartige Fälle beobachtet, wo der Harn gleich nach der Entleerung niedere Organismen in colossaler Menge enthielt, und daran die sehr wahrscheinliche Vermuthung geknüpft, dass das Ferment erst durch Kathetrisiren mit unreinen Instrumenten in die Blase eingeführt worden sei. Es wird kaum besonderer Erwähnung bedürfen, von welcher Wichtigkeit diese Thatsachen für die Erkrankungen der Harnwege und für die Bildung der Blasensteine sind. Alle Steine, welche im Wesentlichen aus phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia bestehen, dürften demnach ihre Entstehung irgend welchem Eindringen äusserer Dinge in die Harnwege verdanken, und gerade diese Harnsteine sind die häufigsten.

Unverbrennliche Harnbestandtheile.

Wasser. Die festen Bestandtheile des Harns sind in Wasser gelöst, und schon das Lösungsmittel an sich verdient Beachtung, weil bei genauer Verfolgung seiner Ausscheidung Rückschlüsse auf die Quellen, aus welchen es fliesst, zu ziehen sind. Die Ausscheidung wird ohne wesentliche Fehler con-

trolirt durch Messung des Harnvolumens. Ein gesunder Mann mittleren Gewichts entleert bei gewöhnlicher Kost und Tränkung pro Tag im Mittel 1500 Cub.-Cent. Harn mit 1440 Cub.-Cent. Wasser, im Minimum etwa 1 Litre, im Maximum etwas über 2 Litres. Relativ zur Menge der festen Bestandtheile lässt sich auch ungefähr ein tägliches Mittel des Wassers angeben; es beträgt bei dem mittleren specifischen Gewichte des Harns von 1,020, darin 96 pCt. Unter pathologischen Verhältnissen kann es bis auf 91 pCt. (Diabetes), beim Hunde bis auf 85 pCt. sinken.

Da beim thierischen Stoffwechsel durch Verbrennung wasserstoffhaltiger Körper Wasser entsteht, andererseits auch Wasser genossen wird, so ist das abgeschiedene Wasser doppelten Ursprungs, mag es nun durch Haut und Lungen oder durch die Nieren entleert werden. Einen Abzug erleidet natürlich das Harnwasser zunächst durch die Respiration, und wie die tägliche Erfahrung lehrt, wird um so weniger Urin abgesondert, je lebhafter wir athmen und je mehr wir durch die Haut verlieren. Die Schweissabsonderung zeigt sich, wie zu erwarten, hierin am wirksamsten, während gleichzeitig die Concentration des Harns bedeutend steigt. Indess sind wir nicht im Stande, die Harnabsonderung damit ganz zum Schwinden zu bringen, da beim stärksten Schwitzen und Enthaltung des Wassergenusses noch Harn abgesondert wird. Ohne Wassergenuss endlich und bei Entziehung aller Nahrung schreitet die Harnabsonderung bis zum Tode fort. Den Gegensatz zu dieser Erfahrung bildet die leicht zu beobachtende Vermehrung des Harns nach reichlichem Trinken; bekannt ist die bedeutende Diurese bei der Wasserkur, und welche Harnmengen an Orten entleert werden, wo viel Bier getrunken wird.

Die Wiederabscheidung getrunkenen Wassers ist abhängig von zwei Umständen, nämlich vom Wasserreichthume des Körpers und von noch nicht ganz klar erkannten Bedingungen in der Niere selbst. Nimmt ein Individuum von mittlerem normalen Wassergehalte Wasser auf, so mehrt sich die Absonderung nicht sogleich, sondern erst etwa nach einer Stunde, wie man deutlich erkennt, wenn in kurzen viertelstündigen Zeiträumen kleine Quantitäten Wasser gegeben werden. Dass dies nicht von einer durch die Magen-Darmresorption verursachten Verzögerung herrührt, erkennt man an dem gleichen Erfolge nach Einspritzung des Wassers in die Venen. Der Ueberschuss des Wassers wird nach einmal begonnener Steigerung dann auch nicht in regelmässigem Wachsen abgeschieden, sondern erst innerhalb langer Zeiträume, während welcher die Absonderung bald sinkt, bald steigt (*Westphal*). Bedingung für eine merkliche Zunahme der Wasserausscheidung ist natürlich, dass der Körper kein Wasser zurückhalte oder hygroskopisch wirke. Von manchen Geweben, namentlich von den Muskeln ist es bekannt, dass ihr Wassergehalt bedeutenden Schwankungen unterliegt. Wird nun nach längerem Dursten, oder nachdem der Körper durch starkes Schwitzen viel Wasser verloren, wieder getrunken, so tritt Vermehrung des Harnwassers nicht eher ein, als

bis der normale Wasserreichthum der Gewebe, besonders wohl der der Muskeln wieder hergestellt ist. Binnen kurzer Zeit wird der hygroskopische Zustand des Körpers nur hervorgebracht durch starkes Schwitzen, wenngleich es keinem Zweifel unterliegt, dass auch die Nierenfunction in längerer Zeit, unter Voraussetzung der Enthaltung von Getränk dasselbe bewirkt.

Gewisse Stoffe, wie das Kochsalz, steigern in noch nicht aufgeklärter Weise die Harnabsonderung, so dass bei Enthaltung des Salzes nicht nur NaCl-armer Harn, sondern auch überhaupt weniger Harn abgesondert wird. Weniger sicher ist diese Thatsache festgestellt für andere Stoffe, namentlich für die als Diuretica mit Recht oder Unrecht gepriesenen Arzneimittel.

Beim Diabetes ist in der Regel die Harn- (Wasser-) Absonderung bedeutend gesteigert, ebenso im künstlichen Diabetes. *Bernard* hat auch gezeigt, dass künstlich zuckerloser Diabetes, Diabetes insipidus, erzeugt werden kann, wenn die Piqure etwas höher in der Rautengrube des vierten Hirnventrikels ausgeführt wird, als zur Erzeugung des Diabetes mellitus zweckmässig ist. In solchen Fällen soll auch Inosit im Harne erscheinen (*Gallois*). Beim Menschen sind Fälle von Diabetes insipidus, nicht selten in Folge eines Sturzes auf die Nackengegend, mit erstaunlicher Verminderung des specifischen Gewichts des Harns (bis auf 1,001) und colossaler Steigerung der täglichen Harnmenge (wie behauptet worden selbst bis 25 Litres) beobachtet.

Die Nieren selbst sind ohne Zweifel an der Regulirung des Wassergehalts mit betheiligt. Bei Thieren sieht man immer, dass die beiden Nieren aus den blossgelegten Ureteren ganz verschiedene stündliche und tägliche Mengen Harn entleeren trotz der Gleichheit der wassergebenden Quelle, d. i. des ganzen Körpers und des die Nieren durchströmenden Blutes. Die Ungleichheiten sind ferner keine constanten, sondern bald zum Vortheile der einen, bald der anderen Niere. Wird durch Unterbindung des einen Ureters die Harn- und Harnstoffabsonderung einer Niere während 1—2 Stunden ganz gehemmt und dann der Ureter wieder geöffnet, so sondert diese Niere während längerer Zeit bedeutend mehr und verdünnteren Harn ab, als die andere (*M. Hermann*). Die Ursache dieser merkwürdigen Erscheinung ist noch nicht untersucht; nach *Ludwig's* Hypothese liegt sie in einer durch die Harnstockung und Ueberfüllung der Harncanälchen erzeugten Erschlaffung der Gefässmuskeln der Niere, so dass die später nach Aufhebung des Hindernisses wieder erweiterten Gefässe mehr Blut durchlassen und mehr Harn filtriren. Hemmungen der Harnabsonderung durch Ueberfüllung der Blase würden nach dem Ablassen des Harns zunächst eine Steigerung der Absonderung erwarten lassen. Nach *Kaupp's* genauen Ermittelungen ist davon jedoch nach zwölfstündiger Harnretention Nichts zu bemerken. Die Retention in der Blase beeinflusst aber den Wassergehalt etwas, indem durch Resorption dem Blaseninhalte neben Chloriden und Phosphaten auch Wasser wieder entzogen wird, von letzterem um so mehr, je mehr Wasser durch die Haut abgegeben wird (*Kaupp*).

Die Salze des Harns. In keiner thierischen Flüssigkeit sind die Salze so vertheilt, wie im Harn, welcher eine wahre Salzlösung darstellt, aus der sich die durch die Aschenanalyse bekannten unorganischen Bestandtheile darstellen und durch Reactionen nachweisen lassen. Für das Blut und die übrigen eiweisshaltigen Secrete und Gewebsflüssigkeiten gilt dies bekanntlich nicht, wir haben vielmehr alle Ursache anzunehmen, dass dort die meisten feuerbeständigen Stoffe an organische Körper gebunden sind. Die organischen Stoffe, welche dem Harne fehlen, sind die Eiweisskörper, von welchen wir eben wissen, dass sie ohne wesentliche Veränderungen nicht aschenfrei darzustellen sind. Beim Durchgange des Blutes durch die Niere muss demnach ein wichtiger Einfluss auf dessen gelöste Eiweissstoffe erfolgen, mindestens muss einer der chemisch zersetzenden Diffusionsprocesse, welche durch *Graham* bekannt geworden, Platz greifen. Nur für einen der unorganischen Bestandtheile des Harns scheint die Präexistenz nicht völlig zu gelten, d. i. für den Schwefel, da man in dem mit Salpeter verbrannten Harnrückstande immer mehr Schwefelsäure findet, als die directe Bestimmung der Säure in der Harnflüssigkeit ergiebt. Demnach muss der Harn einen noch zu entdeckenden schwefelhaltigen organischen Körper enthalten, dessen Spuren übrigens seit lange verfolgt worden (*Voit*). Geringe Quantitäten von Eisen in der Harnasche stammen auch wahrscheinlich aus der Verbrennung eines eisenhaltigen organischen Körpers. Alle übrigen unorganischen Bestandtheile des Harns sind in der Asche genau in derselben Menge zu finden, wie durch directe Analyse. Mit hinreichender Vorsicht hergestellt, enthält die Harnasche genau so viel Ka, Na, Mg, Ca, Cl, PO_5, wie die directen analytischen Methoden im Harne selbst ergeben.

Die Salze des Harns sind: Chlornatrium, Chlorcalcium, schwefelsaure Alkalien und Phosphate von Natron, Kalk und Magnesia. Auch Spuren von kieselsauren Salzen finden sich constant. Von den unverbrennlichen Bestandtheilen können nur einige wahre Producte des thierischen Stoffwechsels sein, so die Phosphorsäure und die Schwefelsäure, welche zum Theil aus der Oxydation des schwefelhaltigen Eiweisses und des phosphorhaltigen Protagons, hervorgehen müssen. Alle übrigen unorganischen Stoffe werden als solche in den Körper eingeführt und nehmen nur insofern am Stoffwechsel Theil, als sie Verbindungen mit anderen Körpern eingehen können, die wieder getrennt werden müssen, wenn die Ausscheidung möglich werden soll.

Die Chloride und das Kochsalz. Der Harn enthält in der Regel etwas mehr Chlor, als durch das vorhandene Natrium gesättigt werden kann, so dass in den meisten Fällen noch Chlorkalium, vielleicht auch Chlorcalcium und Chlormagnesium vorkommen mögen. Da die Analyse am einfachsten den Cl-Gehalt bestimmt, so ist es Brauch geworden, entweder diesen selbst anzugeben, oder ihn auf Chlornatrium berechnet in Ansatz zu bringen. Die mittlere im Tage von gesunden Männern bei gewöhnlicher Lebensweise im Harne entleerte Chlornatriummenge beträgt etwa 15 Grms., sie

kann aber unter gleich anzugebenden Bedingungen bedeutend weniger und mehr betragen. Bei sog. gewöhnlicher Lebensweise kann das tägliche Mittel von 9—25 Grms. schwanken.

Hinsichtlich der Betheiligung des Chlors an chemischen Vorgängen im Organismus wissen wir nur, dass ein Theil in Gestalt freier Salzsäure durch die Labdrüsen abgesondert, und nach Neutralisation des Magensaftes im Dünndarm als Chlornatrium wieder in den Säftekreislauf zurückgeführt wird, ferner dass ein Antheil Na Cl erforderlich ist, um die im Wasser unlöslichen Eiweissstoffe in Lösung zu erhalten, wobei noch besonders zu beachten ist, dass das Chlor oder Chlornatrium sich fast ausschliesslich in den Flüssigkeiten des Körpers, namentlich im Blute und in der Lymphe, nicht in den morphotischen festen Theilen befinden. Man wird deshalb annehmen müssen, dass das Chlor dem Körper unentbehrlich sei, und dass die schwersten Störungen eintreten würden, wenn die Ausscheidungsorgane, wie Schweissdrüsen und Nieren, im Stande wären, im Chlorhunger alles Kochsalz zu entfernen. Beim Hunger sinkt die Ausscheidung des Salzes wohl bedeutend, indess aber nie vollkommen, ebenso bei sonst erhaltener, aber kochsalzfreier Ernährung. Nach *Wundt* tritt schon am dritten Kochsalzhungertage Eiweiss im Harne auf zum Zeichen bereits begonnener bedenklicher Störungen.

Vergleicht man das Verhalten des Wassers im Körper und seine Ausscheidung mit dem des Kochsalzes, so stellt sich, wenn man absieht von dem im Organismus durch Oxydation gebildeten Wasser, bis zum gewissen Grade ein fast vollkommener Parallelismus heraus. Wie der Körper im Hunger um etwas eintrocknet und nach der Tränkung sich dann erst wieder durchfeuchtet, ehe er beginnen kann mehr Wasser auszuscheiden, so verfährt er auch mit dem Kochsalz. Im Hunger scheidet er fortwährend davon aus, aber in immer sinkender Menge; erhält er in diesem Zustande der Salzarmuth wieder Chlornatrium, so steigt die Abgabe erst dann wieder, wenn er sich auf den normalen Salzgehalt zurückgebracht hat. Ist dieser Moment erreicht, und dauert die Kochsalzzufuhr an, so tritt entsprechende Mehrung des Harnchlors ein, und der Kochsalzüberschwemmung wird erst dann Einhalt geboten, wenn der Koth salzhaltig wird, beim Menschen nach etwa 33 Grms. täglich. Weitere Ueberschüsse erzeugen Diarrhöe. Nach *Voit's* Beobachtungen wirkt das Kochsalz diuretisch, so dass das Harnwasser auch steigt, wenn der Durst nicht durch Trinken gelöscht wird. Demnach würde der Durst nach Salzgenuss in der Wasserentziehung durch das Kochsalz liegen, welche indirect zunächst die Harnmenge steigert. Auf Wasserentziehung durch Chlornatrium beruhen auch die giftigen Wirkungen grosser Salzmengen und die von *F. Kunde* nach Einführung von Kochsalz unter die Haut von Fröschen erzeugten Linsentrübungen.

In manchen Krankheiten, in der Pneumonie und nach vielen mit serösen Transudatanhäufungen verknüpften Störungen sinkt das Harnchlor oft bedeu-

tend, ja zuweilen bis zum völligen Schwinden. Bei beginnender Heilung oder Resorption der Transsudate pflegt die Ausscheidung der Chloride durch die Nieren wieder zu beginnen, wie behauptet wird, weil das vorher zu pathologischen Neubildungen verwendete Chlor oder das in die Transsudate übergegangene wieder disponibel wird.

Die Phosphorsäure kommt im Harne stets an mehrere Basen gebunden vor, theils an Alkalien, theils an die alkalischen Erden. Wird der Harn mit Ammoniak versetzt und erwärmt, so fällt der letztere Theil vollkommen aus als basisch phosphorsaurer Kalk und phosphorsaure Magnesia, während der erstere gelöst bleibt. Alkalisch abgesonderter Harn enthält deshalb in Lösung nur das phosphorsaure Natron, die Erdsalze dagegen als Sediment. In einzelnen Fällen finden sich darunter Krystalle von neutralem phosphorsauren Kalk. Mit der Nahrung wird direct nur saures phosphorsaures Kali, das im zubereiteten Fleische vorkommt, eingeführt, die Erdphosphate nur in Verbindung mit organischen Stoffen, nämlich in den Eiweisskörpern. Aehnlich ist die Phosphorsäure im lebenden Organismus vertheilt, ja möglicher Weise ist dort auch der grösste Theil des an Alkalien gebundenen Antheiles noch mit organischen Stoffen inniger verkettet. Ein anderer Theil des Phosphors steckt im Protagon der Nerven, des Gehirns, der Blutkörperchen etc. Die Ausscheidung der Phosphorsäure setzt deshalb eine Trennung von den organischen Stoffen voraus, die theilweise erst möglich wird durch gänzliche Verbrennung oder vollständigen Zerfall der Eiweissstoffe und des Protagons.

Die tägliche Entleerung der Phosphorsäure beträgt im Mittel etwa 2 Grms., doch sind die Schwankungen nicht unbedeutend. Im Allgemeinen wurden dieselben bisher ziemlich proportional denen des Harnstoffs gefunden, also entsprechend der Voraussetzung, dass die Phosphorsäure durch Zerfall der Eiweissstoffe zur Ausscheidung fähig wird. Nur der an Alkalien gebundene Antheil soll anderen Bedingungen unterliegen, sich mehren durch erhöhte Zufuhr des Salzes (im Fleische z. B.) oder durch den Genuss von phosphorsaurem Natron. Dieser Antheil würde sich also dem Kochsalze ähnlich verhalten, auch hat man beobachtet, dass nach dem Hunger bei wieder begonnener Ernährung das Phosphat zunächst angesetzt wird, so dass erst nach überschüssiger Aufnahme die Zunahme im Harn bemerkbar wird. Bei schnell wachsenden Kindern und Schwangeren ist der Ansatz der Phosphorsäure (auch des Kalkes) oft so erheblich, dass Verminderung der täglichen Ausscheidung im Harne bemerklich wird. — Im Harne der Pflanzenfresser findet sich gewöhnlich weniger Phosphorsäure als in dem der Fleischfresser und des Menschen, der Kalk ist dann an CO_2 gebunden. Der Ausscheidung des phosphorsauren Natrons nach dem Genusse desselben sind übrigens weit engere Grenzen gesetzt, als der des Chlornatriums, weil das Salz in mässigen Dosen schon abführend wirkt.

Die Schwefelsäure scheint im Harne immer an Alkali gebunden zu

sein; in einem Falle beobachtete *Valentiner* dieselbe an Kalk gebunden als krystallinisches Gypssediment. Ihre 24stündige Menge beträgt etwas über 2 Grms. Genuss schwefelsaurer Salze bewirkt innerhalb 18—24 Stunden eine Vermehrung des Quantums, die aber nur gering sein kann, weil alle Sulfate stark abführend wirken. Mit der Nahrung geniessen wir so gut wie keine Sulfate; die des Harns müssen also aus dem Schwefel in organischen Verbindungen stammen und zum Theil erst durch vollständige Verbrennung entstehen, weil die Eiweissstoffe mehr als die Hälfte ihres Schwefels in nicht oxydirtem Zustande enthalten.

Die so im Organismus gebildeten Sulfate werden aus dem Körper offenbar sofort wieder durch die Nieren ausgeschieden, denn wir finden in keinem Gewebe und in keiner Flüssigkeit des Thierkörpers mehr als Spuren davon. Wie zu erwarten geht die Ausscheidung der des Harnstoffs parallel, sodass für die Schwefelsäure in dieser Hinsicht dieselben Gesetze gelten, wie für den Harnstoff. Diese Uebereinstimmung ist indess nur dann erkennbar, wenn man beide Ausscheidungen während längerer Zeiten vergleicht, da die Schwefelsäure dem Harnstoffe nur allmählich nachfolgt. Es liegt nahe sich vorzustellen, dass bei der Eiweisszersetzung schon Harnstoff gebildet sei, während der Schwefel, wenn auch bereits oxydirt, noch im Taurin steckt, das durch die Leber ausgeschieden erst nach längeren Umwegen den Harn als Sulfat erreicht. Vormittags ist die Schwefelsäureausscheidung am niedrigsten, Nachts etwas höher, am bedeutendsten des Nachmittags.

Die Basen des Harns sind bei gleichbleibender Reaction der Lösung, die im menschlichen Harne eigentlich immer sauer ist, in ihrer Ausscheidung abhängig von der der Säuren, also denselben Bedingungen hinsichtlich der Aufnahme mit der Nahrung, der Zurückhaltung im Körper, der Ausspühlung, und der vorbereitenden Zersetzung der organischen Stoffe in welche sie mit eingehen, unterworfen. Es kann nur die Frage aufgeworfen werden, ob eine Base nicht für die andere eintrete, so für den Kalk die Magnesia und umgekehrt. Nach *Böcker* soll dies jedoch nur bei den Alkalien vorkommen können, nach Genuss von Natronsalzen soll nämlich die Kaliausscheidung steigen. Analoges ist von der Galle bekannt, die bei den Seethieren, welche im Wasser viel Natron aufnehmen, vorzugsweise Kalisalze enthält.

Das Verhältniss der Basen zu den Säuren bleibt bei gleicher Reaction des Harns constant. Beides liegt nur an dem geringen Wechsel in der chemischen Zusammensetzung der Nahrung. Findet dagegen ein Uebergang von der Fleischkost zur Pflanzennahrung oder das Umgekehrte statt, so erfolgt auch im Salzgehalte des Harns eine bedeutende Veränderung. In der Pflanzenkost finden sich vorzugsweise Alkalien, in der Fleischkost die alkalischen Erden, und wenn auch weder in der einen noch in der andern freie Basen vorkommen, so sind sie in der Ersteren doch an verbrennliche, organische Säuren, in der Letzteren hauptsächlich an Chlor- und Phosphorsäure gebun-

den. Die Pflanzensäuren verbrennen im Organismus zu Kohlensäure, der daraus resultirende Harn muss deshalb von der CO_2 abgesehen, säureärmer, reicher an Basen sein, und da die Letzteren nur durch die CO_2 gesättigt sind, alkalisch reagiren. Umgekehrt producirt die Fleischkost den sauren und Erdsalzreichen Harn, indem die Basen an Chlor, Phosphorsäure und Schwefelsäure gebunden zur Ausscheidung kommen. Durch den Genuss von Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, auch von Weinsteinsäure und Oxalsäure wird die Basenausscheidung übrigens nicht erhöht, sondern die saure Reaction des Harns nimmt zu (*Buchheim*). Wir wissen dasselbe von den Säuren, denn wenn wir Soda geniessen wird der Harn alkalisch; es findet also keine dem Natronüberschusse entsprechende Säureabfuhr statt.

Den wichtigen Nachweis, dass viele organische Säuren an Basen gebunden genossen in Form von kohlensauren Salzen in den Harn übertreten, lieferte zuerst *Wöhler*, indem er zeigte, dass der menschliche Harn nach dem Genusse von essigsaurem, äpfelsaurem, weinsaurem und citronensaurem Alkali, alkalisch wird und mit Säuren versetzt CO_2 entwickelt. *Wöhler* zeigte ferner, dass die Säuren in freiem Zustande genossen entweder unverändert in den Harn übergehen, ohne dessen saure Reaction zu ändern, oder wenn sie nicht übergehen, doch keinen alkalischen Urin erzeugen.

Man hat in der Gegenüberstellung dieser Thatsachen einen Widerspruch finden wollen, in der Ueberlegung, dass die freien Säuren doch schwerlich als solche im Blute kreisen könnten, also eigentlich kein Gegensatz zwischen ihrem Genusse und dem ihrer Salze bestehe. Allein der Unterschied im Erfolge ist thatsächlich vorhanden und liegt dem Wesen nach bei dem Genusse der Salze eben in der Miteinführung des Alkalis, des Ueberschusses daran relativ zu den zur Ausscheidung bereiten Säuren des Harns. Wird die organische Säure allein gereicht, und geht sie trotz nachweislicher Resorption nicht in den Harn über, so ist sie verbrannt zu CO_2 und HO; die CO_2 kann aber nur dann im Harn gebunden auftreten, wenn der Organismus disponibles Alkali dafür hat, andernfalls wird sie als solche exspirirt. *Wöhler's* Versuche lehren aber noch ein zweites Factum, nämlich dass der Organismus um so leichter organische Säuren zu CO_2 und HO oxydirt, je alkalireicher er ist, denn eine ganze Anzahl jener Säuren gehen in mässiger Dosis genossen als solche in den Harn über. Sie sind also im ersten Falle oxydirt, im zweiten nicht, und nur die leichter verbrennlichen finden sich auch im letztern Falle nicht im Harne, wohl aber in der exspirirten CO_2 wieder. Im schönsten Einklange mit der *Wöhler*'schen Entdeckung der die Oxydation bethätigenden Wirkung genossener Alkalien stehen die Beobachtungen von *Gorup-Besanez*, nach welchen Aepfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, durch Ozon nicht oxydirt werden, während sie bei Gegenwart von Alkali in Berührung mit Ozon unter totaler Verbrennung kohlensaure Salze liefern. Für den Organismus sind wir genöthigt die Verbrennung der organischen

Säuren in Theile zu verlegen, wohin vorzugsweise der Sauerstoff dringt, also vor Allem den Darm auszuschliessen. *Buchheim's* Beobachtungen über die Bildung von kohlensauren Salzen im Darmcanale, nach Einführung von Verbindungen der Pflanzensäuren mit Kalk oder Magnesia können hiergegen nicht angezogen werden, weil die Darmsäfte (Pancreassaft und Succus entericus) kohlensaures Alkali enthalten, aus jenen Salzen also erst Kalk und Magnesiacarbonat fällen, während die Pflanzensäuren nun mit dem Alkali dieser Säfte verbunden resorbirt werden und darauf der Oxydation verfallen.

Ein Gesammtbild von der Zusammensetzung des Harns lässt sich kaum geben, seit man die für dieses Secret bestehende gänzliche Abhängigkeit von der Ernährung und den wechselnden Zuständen des Gesammtorganismus kennen gelernt hat. Die folgende Tabelle ist darum nur bestimmt einen ungefähren Ausdruck für die Zusammensetzung des Harns zu liefern:

Mittelzahlen aus vielen Beobachtungen an verschiedenen Individuen nach *J. Vogel*.

Bestandtheile.	In 24 Stunden.	In 1000 Th. Harn.
Harnmenge	1500	—
Specifisches Gewicht	1,020	—
Wasser	1440	960
Fester Rückstand	60	40
Harnstoff	35	23,3
Harnsäure	0,75	0,5
Chlornatrium	16,5	11,0
Phosphorsäure	3,5	2,3
Erdphosphate	1,2	0,8
Schwefelsäure	2,0	1,3
Ammoniak	0,65	0,4
Grad der sauren Reaction auf Oxalsäure bezogen	3,0	2,0

Hinsichtlich der sog. freien Säure des Harns, die man zu schätzen pflegt, nach der Menge des zur Herstellung neutraler Reaction erforderlichen Alkalis, indem man diese letztere auf so viel trockne Oxalsäure bezieht, als sie zu sättigen im Stande ist, sind unsere Kenntnisse, wie schon erwähnt, lückenhaft. In den meisten Fällen ist der Harn zu sauer um durch die nachweisbaren und bestimmbaren Basen auch nur in soweit gesättigt werden zu können, dass sie sämmtlich als saure Salze mit den bestimmbaren Säuren, sofern diese überhaupt saure Salze bilden können, verbunden gedacht, noch einen Ueberschuss an Säure übriglassen. Nach *Bence Jones* soll dieser Ueberschuss nach den Tageszeiten im Zusammenhange mit der Verdauungszeit so sehr wechseln, dass während der Absonderung freier Säure in das Cavum des Magens zuweilen sogar vorübergehend alkalischer Harn abgesondert werde. *J. C. Lehmann* fand diese Angaben für sich nicht bestätigt.

Die Gase des Harns. Alkalischer Harn pflegt immer chemisch gebundene nur durch Säuren ausstreibbare CO_2 zu enthalten, und da solcher Harn nor-

mal von Pflanzenfressern entleert wird, so muss an das gleiche Verhalten ihres an Carbonaten reichen Blutes erinnert werden. Aus dem Gesammtblut der Pflanzenfresser entweicht die gesammte CO_2 nur nach viel öfterer Wiederholung des Auspumpens mittelst der *Toricelli*'schen Leere, als aus dem Hundeblute, das sauren Harn absondert, und im Serum des Schafblutes ist die Menge der nur durch Säuren austreibbaren CO_2 weit bedeutender als im Hundeblute (siehe S. 227—229). Die Menge der im Harn so gebundenen CO_2 zu wissen hat an sich kein Interesse, wenn man ihre Quellen nicht kennt, d. i. die Nahrung, und das Blut, besonders den Gasgehalt des Letzteren.

Den CO_2-Gehalt des Harns mit dem des arteriellen Gesammtblutes zu vergleichen, hat so lange keinen Sinn als der Letztere aus der Grösse des ins Vacuum entweichenden Volum's bestimmt wird. Von grösserem Interesse wird es sein die Gase des Serums gegenüberzustellen.

Man hat gedacht, dass im Harn soviel freie CO_2 enthalten sei, als im Blute während des Lebens, allein die Voraussetzung passt jedenfalls nicht für sauren Harn, da das Blut alkalisch ist, und wenn man selbst die Ziffern der CO_2 des Serums aus den geeignetsten Analysen in der günstigsten Weise zusammensucht, so ergiebt sich immer noch ein bedeutender Ueberschuss der als am lockersten im Serum gebunden zu erachtenden CO_2 gegenüber der des Harns.

Im sauren Harn sind enthalten Kohlensäure, Sauerstoff und Stickstoff, sammtlich in geringer Menge, besonders die Letzteren. Nach *Planer's* Analysen giebt es selbst sauren Harn welcher nicht alle CO_2 an das Vacuum verliert, so dass noch ein Rest nur durch Säuren austreibbarer CO_2 übrigbleibt. *Schöffer* fand dies jedoch nur für solchen Harn bestätigt, welcher während des Auspumpens alkalisch wurde, ein Fall der bei schwach saurem menschlichen oder Hundeharn oft vorkommt. Solcher Harn enthält 1) vom Wasser absorbirte CO_2, 2) CO_2 gebunden an phosphorsaures Natron, vielleicht auch an phosphorsaure Erden, 3) CO_2 gebunden an Alkali, Kalk oder Magnesia. Die CO_2 ad 1 und 2 ist durch das Vacuum zu entfernen, die ad 3 nicht. Was das Vacuum in dieser Beziehung leistet, erreicht man auch durch Erwärmen, und man erkennt leicht ob man es mit solchem Harn zu thun hat, weil derselbe beim Erwärmen getrübt wird von Erdphosphaten oder kohlensaurem Kalk, trotz anfänglicher saurer Reaction. Während des Erwärmens nimmt die saure Reaction stets merklich ab, in manchen Fällen bis zum Umschlagen in die alkalische Reaction. Der entstandene Niederschlag ist dann immer in der kleinsten Menge Essigsäure löslich. Die Ursache der ganzen Erscheinung liegt in der Löslichkeit der Erdphosphate in dem kohlensauren Wasser und in phosphorkohlensaurem Natron, vielleicht auch in dem Vorkommen von saurem kohlensauren Kalk, oder der Existenz von löslichen phosphorkohlensauren Erdsalzen. Solche schwach saure Harne zeigen zuweilen auch eine an der der Luft ausgesetzten Oberfläche beginnende Trübung, und Zunahme des

Sedimentes durch Schütteln mit Luft, offenbar weil die CO_2 durch die atmosphärischen Gase grösstentheils ausgetrieben wird.

Fünf Stunden nach dem Genusse von 8,7 Grms. neutralen weinsteinsauren Kali's fand *Planer* in seinem Harne 6,22 Vol. pCt. freier CO_2 (0° T. 0,76 M. Hg. D.) und gar keine gebundene CO_2, vier Stunden nach Einnahme von 13,4 Grms. sauren weinsteinsauren Kali's 12,5 Vol. pCt. freier CO_2 und 2,76 pCt. gebundener CO_2. Wenn die Differenz in diesen Versuchen nicht bedingt wurde durch die sehr verschiedene Menge des genossenen Salzes, so sollte man trotz der Vermehrung der freien CO_2 nach dem Genusse des sauren Salzes gerade das Umgekehrte erwarten. *Schöffer* fand im sauren Hundeharne mittelst der *Ludwig*'schen Methode nur 2,77—5,82 Vol. pCt. freier CO_2 und gar keine gebundene, einmal in alkalischem Harn aber 32,88 pCt. auspumpbarer CO_2 neben 5,33 pCt. gebundener. Der Gehalt des Harns an O und N ist sehr gering, nach *Planer* für den O zwischen 0,02—0,08 für den N von 0,78—1,28 (Vol. pCt.) schwankend. Man ist versucht, das von *Bernard* entdeckte Factum, dass das Blut der Nierenvene nicht wesentlich O-ärmer, als das der Nierenarterie ist, auf die geringe Ausscheidung von O im Urin zu beziehen. Allein die Niere ist trotz ihres grossen arteriellen Blutsystems vollkommen im Stande demselben so viel O zu entziehen, dass das Blut aus der Vene dunkelroth, venös abläuft, was merkwürdiger Weise gerade dann geschieht, wenn die Nierensecretion stockt (*Cl. Bernard*).

Heterogene Harnbestandtheile.

Durch die Nieren werden alle überhaupt diffusiblen Stoffe unverändert ausgeschieden, welche in den Blutkreislauf gelangen und dem zersetzenden oder umwandelnden Processe des Körpers zu widerstehen vermögen. Von denjenigen Stoffen, bei welchen das Letztere nicht der Fall ist, können nach überschüssiger Einführung Reste im Harn erscheinen, oder wenn die Umwandlungsproducte nicht weiter verbrannt werden, können diese zu Harnbestandtheilen werden. Das Studium des Uebergangs heterogener Stoffe in den Harn bildet deshalb ein wichtiges und handliches Mittel die Summe der chemischen Processe im Gesammtorganismus kennen zu lernen, wie dies bereits aus der berühmten *Wöhler*'schen Arbeit (Vgl. S. 531) über das Verhalten der organischen Säuren hervorging.

Im Allgemeinen kann behauptet werden, dass Stoffe die überhaupt oxydirbar sind, in Gestalt ihrer Oxydationsproducte durch den Harn wieder austreten, allein wir kennen einzelne eminent oxydable Substanzen, für welche dies nicht gilt, und sogar einen Körper, welcher reducirt im Harne erscheinen kann. Diese Abweichung verliert jedoch alles Räthselhafte, wenn man erwägt, dass es im Organismus Substanzen giebt, welche anderen Stoffen den O entziehen können. So wirkt, wie schon beim Blute gezeigt wurde, das Hämoglobin. Bilirubin in alkalischer Lösung in die Venen gespritzt, oder langsam

im Icterus aus der Leber resorbirt, erscheint als solches im Harn wieder, obwohl derselbe an die Luft gebracht leicht Sauerstoff aufnimmt wobei das Bilirubin sich in Biliverdin umwandelt. Das Bilirubinhaltige Serum verhält sich ganz ebenso, und man kann darum nur schliessen, dass die rothen Blutkörperchen keine Sauerstoffabsorption durch das Bilirubin aufkommen lassen. Indigblau soll ferner nach dem Genusse kleiner Mengen als Indigweiss im Harne auftreten. Die Thatsache ist nicht unwahrscheinlich, weil der Indigcarmin im Blute reducirt wird, allein es wird erst zu erweisen sein, ob im Harn nicht farblose complicirtere Verbindungen der Indiggruppe nach dem Indiggenusse auftreten. Der Uebergang von Ferrocyankalium in den Harn nach der Aufnahme von Ferridcyankalium gehört nicht zu den Reductionserscheinungen, da das rothe Blutlaugensalz auch ohne Reduction in Berührung mit den meisten organischen Körpern zerfällt unter Bildung von gelbem Blutlaugensalz und einer dem Typus des Berliner Blau's angehörigen Verbindung.

Festgestellt ist der Uebergang folgender Stoffe in den Harn: Eisen, Blei, Zinn, Zink, Kupfer, Quecksilber, Antimon, Arsen, Chrom, Iod, Brom, Ferrocyankalium, Rhodankalium, Ammoniaksalze, salpetersaure, chlorsaure, borsaure, kieselsaure Salze, — Oxalsäure, Weinsäure, Citronensäure, Gallussäure, Pikrinsäure, Gallensäuren, Eiweiss, — Chinin, Morphin, Strychnin — viele Riechstoffe (Valeriana, Knoblauch, Asa foetida, Castoreum, Terpenthin), — Pigmente der Galle, des Krapps, Gummigut, Rheum, Campechenholz, Rüben, Heidelbeeren, Hämoglobin, — Traubenzucker, Rohrzucker, Mannit.

Der Stoffe, welche im Körper umgewandelt oder zersetzt werden, wie der aromatischen Säuren, und der harnstoffgebenden stickstoffhaltigen Substanzen, wurde schon vorhin gedacht. Hinzuzufügen bleibt hier das Verhalten eines Glucosid's, der Gerbsäure, welche als Gallussäure in den Harn übertritt. Die Gerbsäure wird durch Schwefelsäure, wie behauptet wird auch durch Hefe, zerlegt in Gallussäure und Zucker.

$$\underset{\text{Gerbsäure.}}{C_{34}H_{22}O_{34}} + 8HO = 3\,\underset{\text{Gallussäure.}}{(C_{14}H_6O_{10})} + \underset{\text{Zucker.}}{C_{12}H_{12}O_{12}}.$$

Wo diese Spaltung im Organismus geschieht ist unbekannt.

Von einigen leicht kenntlichen Stoffen, die in dieser Hinsicht von Interesse sein könnten, weiss man, dass sie sich nicht im Harn wiederfinden. Diese sind: Cholesterin, Alkohol, Aether, der Riechstoff aus dem Moschus, Lackmus, Chlorophyll und Alkannafarbstoff; auch von diesen Stoffen abzuleitende Zersetzungsproducte sind bisher im Harne vermisst.

Pathologische Veränderungen des Harns. Einige Körper, wie Hämoglobin, Eiweissstoffe, Fette, Zucker, Inosit, Cystin, Xanthin, Leucin, Tyrosin, Gallensäuren, Gallenfarbstoffe und einige noch näher zu untersuchende braune bis schwarze Pigmente oder Chromogene kommen im Harne nur bei Krankheiten vor. Wir sehen bei dieser Aufzählung ab von chemischen Verbindungen,

welche mittelst morphotischer Elemente der krankhaft veränderten Harnwege mit dem Harn entleert werden können, da es keiner Erörterung bedarf, dass blut- oder eiterhaltiger Harn auch alle chemischen Bestandtheile dieser Zumischungen enthalten muss. Die aufgeführten sog. pathologischen Harnbestandtheile verdienen vor den Letzteren nicht allein deswegen Beachtung, weil sie unbezweifelte Producte der Nierensecretion sind, sondern vornehmlich deshalb, weil wir von der grössten Mehrzahl sagen können, wie sie in den Harn gelangen, indem wir ihren Uebergang dahin experimentell erzeugen können.

Das Hämoglobin erscheint im Harn öfter ohne nachweisbare Blutkörperchen bei einzelnen seltenen Fällen von Icterus, bei Phosphor- und Schwefelsäurevergiftung. Man ist im Stande die Erscheinung künstlich durch jene Vergiftungen zu erzeugen, und durch Einführung aller der Substanzen in das Blut, welche nachweislich die Stromata der Blutkörperchen auflösen. Nach Einspritzung grösserer Mengen von gallensauren Alkalien in die Venen fand *Hoppe-Seyler* eine so ungeheure Ausscheidung des Hämoglobins, dass die Harncanälchen der Niere mit der krystallisirten Substanz vollgepfropft waren, augenscheinlich, weil der im alkalischen Blute äusserst leicht lösliche Körper, durch den sauren Inhalt der Harncanälchen ausgefällt wurde.

Man entdeckt das Hämoglobin leicht mittelst des Spectralapparats. Die Probe ist so empfindlich, dass sie im Harn, der dem blossen Auge in den dicksten Schichten keine Spur von Blutfärbung verräth, unzweideutig die Streifen des Oxyhämoglobins anzeigt. Neben gelöstem Blutfarbstoff finden sich ohne Ausnahme Gallenfarbstoffe im Harn, falls der Blutfarbstoff nicht erst in den Harnwegen mittelst der Blutkörperchen zugetreten ist. Täuschungen können in dieser Beziehung nicht leicht vorkommen, weil die Blutkörperchen sich lange im Harn zu halten pflegen, also immer durch das Mikroskop zu entdecken sind. Der Uebergang des Hämoglobins in den Harn nach einmal erfolgter Befreiung vom Stroma der Blutkörperchen ist insofern unerwartet, als der Körper durch keine todte thierische Membran, auch durch vegetabilisches Pergament unter keinen Umständen diffundirt. Die Thatsache lehrt deshalb schlagend, wie gering die Anwendbarkeit der bis heute ermittelten künstlichen Diffusionsvorgänge auf diejenigen des lebenden Organismus sind.

Dass hämoglobinhaltiger Harn Eiweissreactionen geben muss, ist selbstverständlich, weil aus dem Hämoglobin bei den üblichen Eiweissproben Albuminkörper entstehen. Zu untersuchen bleibt jedoch, ob das Hämoglobin, namentlich wo seine Menge gering ist, nothwendig von präformirtem Eiweiss im Harne begleitet sei.

Eiweissharn. Das Vorkommen von Eiweiss im Harn ist unter pathologischen Verhältnissen beim Menschen zu häufig, als dass hier die einzelnen Zustände, welche es veranlassen, erörtert werden könnten. Wir beschränken uns deshalb darauf nur die Bedingungen anzugeben unter welchen künstlich Eiweissharnen erzeugt werden kann. Hierbei sind zunächst die Fälle auszu-

schliessen, in welchen es sich um den Uebergang von Hämoglobin in den Harn handelt, um so mehr, als die Frage noch nicht in Angriff genommen ist, ob dasselbe von fertigem Albumin (des Blutplasma's) begleitet zu werden pflegt.

Der Nachweis gelösten Eiweisses im Harn ist einfach: Giebt eine Probe beim Kochen auf Zusatz überschüssiger Salpetersäure Trübung oder Niederschlag, so ist Eiweiss vorhanden. Täuschungen können nur entstehen bei sehr Indicanreichem Harn (Hundeharn) durch Ausfällen von Indigo, der in solchen Fällen auch wirklich vorhandenes Eiweiss dunkel färbt. In diesem Falle ist der Harn unter Zusatz von viel schwefelsaurem Natron und Essigsäure zu kochen; ein dann sich bildender Niederschlag kann nur von ausgefälltem Acidalbumin herrühren. Um nach diesen allgemeinen Eiweissproben zu entscheiden, welche Eiweissstoffe des Blutes, ob Serumalbumin, Kalialbuminat, irgend welches Globulin, im Harne sei, eine Frage, welche bisher leider wenig beachtet worden, ist zu untersuchen, ob der Harn mit Essigsäure vorsichtig nach und nach angesäuert Niederschläge giebt, welche im Ueberschusse der Säure wieder löslich sind.

J. C. Lehmann erhielt in allen von ihm untersuchten eiweisshaltigen Urinen des Menschen sowohl durch Essigsäure, wie durch CO_2 Eiweissniederschläge, woraus zu schliessen ist, dass eiweisshaltiger Harn neben Serumalbumin stets auch Globulin enthält; ob auch Kalialbuminat, müssen künftige Beobachtungen lehren, in denen einfach zu versuchen ist, ob der mit CO_2 von Globulin befreite Harn noch durch Essigsäure gefällt werden kann.

Ausser gelöstem Eiweiss kann der Harn auch ungelöstes enthalten, nämlich grössere Fibringerinnsel und die sog. Harncylinder. Die Ersteren wurden, von Blutergüssen abgesehen, vom Verf. nur in den sehr seltenen Fällen von Galacturie gesehen, und dass es sich dabei um die Ausscheidung der von *A. Schmidt* entdeckten Fibringeneratoren des Blutes durch die Nieren handelt, ist nach *Ackermann's* Beobachtungen nicht mehr zu bezweifeln, der diesen Harn nach einigem Stehen zu Gallerte gerinnen sah, aus welcher sich schliesslich derbere Fibrinflocken bildeten. Auffällig wäre der Vorgang nur wegen der gewöhnlich sauren Reaction des Harns, da die geringsten Säurespuren die Entstehung des Fibrins aus dem Paraglobulin und dem Fibrinogen verhindern. Allein *Masia* hat gezeigt, dass saures phosphorsaures Natron in mässiger Menge die Gerinnung nur insofern beeinflusst, als es sie verlangsamt, und da der Harn, auch in der Galacturie nur schwach sauer ist, so steht die von *Ackermann* zuerst gehörig befestigte Thatsache in keinem Widerspruche mit anderen Erfahrungen.

Die sog. Harncylinder bestehen entweder aus wirklichen in Folge irgend welcher localer pathologischer Processe im Zusammenhange abgestossenen und veränderten Epithelien, oder aus hyalinen structurlosen bald mehr, bald weniger derben und massiven Abgüssen des Lumens der Harncanälchen.

Beide Formen schliessen sich nicht aus, da bei manchen Nierenkrankheiten hyaline Cylinder beobachtet werden, welche stellenweis mit Epithelien oder deren Derivaten beklebt sind. Man pflegt schlechtweg anzunehmen, dass die hyalinen Cylinder, die übrigens oft im Innern Blut- und Eiterkörperchen enthalten, aus Fibrin bestehen, was in letzterem Falle auch wohl richtig sein mag. Die von solchen Zumischungen freien Cylinder sind bisher nur durch die allgemeinen Albuminproben als eiweissartig erkannt, während jeder Beweis fehlt, dass sie wirklich aus Fibrin bestehen, so wahrscheinlich dies immerhin sein und wie wenig der Vorstellung im Wege stehen mag, dass sie bei Eiweissharnen entstehen, indem die transsudirten Fibringeneratoren schon in den Harncanälchen zur Bildung des Fibrins zusammentreten.

Der Eiweissharn, wie er bei Krankheiten auftritt, kann künstlich in der verschiedensten Weise erzeugt werden, indem man entweder locale in Structurveränderungen bestehende Nierenerkrankungen hervorruft, oder indem man verschiedenartige Störungen des Blutkreislaufes erzeugt. Eine dritte Art von Albuminurie entsteht durch Veränderungen der Blutmischung. Abgesehen von dem nicht allen Beobachtern geglückten Eiweissharnen durch Kochsalzhunger, hat *Stockvis* eine künstliche Albuminurie kennen gelehrt, die durch Einführung eines dem Körper der Säugethiere fremden Albuminstoffes entsteht. Spritzt man Hunden verdünntes und filtrirtes Hühnereiweiss in die Venen oder füttert man sie mit grösseren Mengen ausgelassenen Eierweisses, so entleeren sie vorübergehend Eierweiss mit dem Urin. Das Eierweiss zeichnet sich vor dem damit im übrigen vergleichbaren Serumeiweiss aus durch seine Fällbarkeit mittelst Aether, zum Beweise, dass es nicht als vollkommen identisch mit jenem anzusehen ist. Allein die Annahme, dass es nur das in den Blutstrom gelangte differente Eiweiss sei, welches durch die Nieren wieder ausgeschieden wird, wurde von *J. C. Lehmann* widerlegt, der im Harne mehr Eiweiss fand, als eingeführt worden. Die Ursache der Erscheinung muss demnach eine andere sein, die jedoch vor der Hand räthselhaft ist, da directe Bestimmungen des Blutdruckes während des Versuches ergeben haben, dass das Hühnereiweiss Veränderungen in diesem Sinne, die zur Erklärung des Factums heranzuziehen wären, nicht erzeugt. Einspritzungen von Serumeiweiss, von schwach alkalischen Lösungen des Syntonins und des Kalialbuminats, sowie der Lösungen des Myosins in Salzen, bringen keine Eiweissharne hervor, falls die Vorsicht befolgt wird, vor der Einspritzung so viel Blut aus der Vene abzulassen, als dem langsam einzuspritzenden Volum entspricht, so dass keine Steigerung des Blutdruckes stattfinden kann (*J. C. Lehmann*). — Nach sehr copiösen und eiweissreichen Mahlzeiten soll der menschliche Harn öfter Spuren von Eiweiss enthalten (?).

In mannichfacher Weise experimentell erzeugte Störungen des Blutlaufes bewirken den Uebergang von Eiweiss in den Urin, so Stockungen nach vorübergehender Erstickung, nach Verschluss des rechten Herzens mittelst Auf-

blasen einer von der Vena jugularis her eingeführten gestielten Blase, vorübergehendes Abklemmen der Nierenarterie oder Vene, Unterbindung der Aorta unterhalb des Abganges der Nierenarterie, besonders nach Exstirpation einer Niere. Alle diese Fälle von künstlichem Eiweissharnen scheinen auf Steigerungen des Blutdruckes in der Niere zu beruhen. Nehmen wir an, dass ein Theil des harnbereitenden Drüsenapparates, nämlich der Glomerulus, eine Vorrichtung zum Filtriren des Blutplasma's bilde (*C. Ludwig*), so wird ohne Vermehrung des normalen Blutdrucks durch seine Gefässwände Alles abfiltriren können, ausser dem Eiweiss, das nach den Erfahrungen über Diffusion ausserhalb des Thierkörpers überhaupt nur unter sehr hohem Druck durch thierische und andere Membranen zu treiben ist, und auch dann nur unter beträchtlicher Erniedrigung der Eiweissprocente im Filtrate. So ist auch im Harne der Eiweissgehalt sehr niedrig = 1 pCt. und in den seltenen Fällen, wo er 4 pCt. erreicht, immer noch weit niedriger, als der des Blutserums, der bekanntlich zwischen 7—9 pCt. schwankt.

Dieser Hypothese, die zugleich das thatsächliche Fehlen des Eiweisses im normalen Harne mit umfasst, ist nur die eine gegenüberzustellen, welche die Ursache des Eiweissharnens nach Circulationsstörungen in secundär erzeugten Veränderungen der absondernden oder filtrirenden Membranen sucht. Versuche, dem gesteigerten Blutdrucke durch Ureterenunterbindung oder Abfliessen des Harns unter Quecksilberdruck entgegenzuwirken, haben zwischen beiden Hypothesen bisher nicht entscheiden können, weil nach v o r - ü b e r g e h e n d e r so erzeugter Stockung der Harnsecretion die genannten Circulationsstörungen überhaupt kein Eiweissharnen mehr hervorbringen. Eine Mitwirkung der Blutdrucksteigerung ist indess auch in Fällen ganz localer Blutstockung in der Niere kaum abzuweisen, weil nach vorübergehender Abklemmung der Nierenarterie bei wiederhergestellter Circulation der Eiweissgehalt des Urins sinkt, wenn man die Arterie stark verengt (*Overbeck*). Aber auch die andere Hypothese ist nicht auszuschliessen, seit durch mehrere Beobachter festgestellt ist, dass nach den verschiedenartigst erzeugten Kreislaufstörungen Epithelialcylinder im Harne auftreten können.

Die Erfahrungen über natürliche, pathologische Albuminurie, und über das künstlich erzeugte Eiweissharnen ergeben übereinstimmend, dass in der Regel gleichzeitig auch die Absonderung des Harnstoffs sinkt, obwohl die Wasserabscheidung steigen kann. Beim Menschen pflegt der Eiweissharn oft alkalisch zu sein unter Ernährungsverhältnissen, die sonst ausnahmslos sauren Harn erzeugen. Die Hypothese von *Stockvis*, das normal nur deshalb kein Eiweiss entleert werde, weil dasselbe aus der alkalischen Lösung im Blute schwerer zu einer sauren Flüssigkeit diffundire, als zu einer neutralen oder alkalischen, ist jedoch überflüssig, weil einmal oft alkalischer eiweissfreier Harn abgesondert wird, und weil andrerseits bekanntlich Eiweissharn bei Menschen und Thieren auch sauer sein kann.

Fett soll in Spuren unter den Harnbestandtheilen auftreten nach anhaltender Fütterung mit Fett (*Lang*). Wahre Galacturie (Urina chylosa) kommt ausserordentlich selten vor und scheint nur in den Tropen zu entstehen. In einem nach Europa importirten von *Ackermann* beobachteten Falle, war der Harn milchweiss, und enthielt neben sehr wenigen Blutkörperchen sehr fein vertheiltes Fett, dessen Menge 0,09—0,82 pCt. betrug, bei einem Eiweissgehalte von 0,145—0,968 pCt. Durch Schütteln mit Aether wird solcher Harn klar, indem das Fett durch den darüber stehenden Aether aufgelöst wird. Bei dem constanten Vorkommen rother Blutkörperchen neben dem Fett und der in der Regel mit Hämaturie beginnenden Erkrankung ist anzunehmen, dass es sich bei der Galacturie nicht um Fettsecretion durch die Nieren, sondern um abnorme Communicationen des Lymph- und Chylussystemes mit dem harnbereitenden handelt.

Hinsichtlich des Vorkommens von Zucker vgl. S. 513—521. Auch der Inosit (Vgl. S. 305) kommt zuweilen im Harne vor. *Vohl* fand ihn zuerst in einem Falle von Diabetes, ja es schien, wie wenn Melliturie und Inosurie alternirend aufträten.

Bestandtheile der Galle im Harn sind seit lange bekannt, da die Farbstoffe derselben nicht zu übersehen sind. Brauner icterischer Harn wird in der Regel auf Zusatz von Essigsäure oder Salzsäure grün, nach dem Alkalisiren mit Ammoniak oder Soda wieder braun, sodass aus dieser Reaction auf die Gegenwart des Biliprasins geschlossen werden kann (*Städeler*). Da das Biliprasin in der frischen Absonderung der Leber nicht vorzukommen scheint, durch Aufnahme von 1 HO + 2 O aus dem Bilirubin der Galle aber entstehen kann (siehe S. 85), so würde das Biliprasin im Harne auf die Möglichkeit desselben Processes im Blute deuten, wenn Bilirubin in dasselbe gelangt. Das gleiche Verhalten des Harns nach Einspritzungen alkalischer Bilirubinlösungen und bei jedem künstlich erzeugten Icterus kann als weiterer Beweis dafür angeführt werden. Trotz der leichten Veränderlichkeit und Oxydationsfähigkeit des Bilirubins geht dasselbe theilweise immer unzersetzt in den Harn über (*Schwanda*). Man gewinnt es durch Schütteln des angesäuerten Harns mit Chloroform, Auswaschen des zu Kügelchen zerstobenen Chloroforms, das zu Boden sinkt, auf einem nassen Filter mit Wasser, bis es wieder zu einer homogenen Flüssigkeit zusammenläuft und Verdunsten auf Uhrschälchen. In dem Rückstande ist das Bilirubin durch seine schön rothen, rhombischen Krystalle kenntlich. Solche Krystalle kommen vereinzelt bisweilen in sehr stark icterischen Urinen als Sediment vor.

Im Harn gelöst wird es neben den übrigen Gallenfarbstoffen (Bilifuscin, Biliverdin?) nachgewiesen durch die *Gmelin*'sche Probe mit Salpetersäure. (vgl. S. 73). Im Harn des Menschen kommen Spuren von Gallenfarbstoffen bisweilen vor ohne sonst bemerkbare krankhafte, namentlich icterische Erscheinungen, wie behauptet wird, besonders im Sommer nach starkem Was-

sertrinken. Auch der Harn des Hundes giebt oft ohne sonstige nachweisbare Störungen bei vorsichtigem Verfahren die *Gmelin*'sche Reaction (*Voit*). Dieselbe wird zweckmässig angestellt, indem man auf den Boden eines Reagensröhrchens 2—3 Cub. Cent. reiner Salpetersäure bringt, einen Tropfen unreiner salpetrige Säure enthaltender Säure hinzufügt, und nun langsam den Harn mit einer Pipette so zufliessen lässt, dass sich beide Flüssigkeiten nur ganz allmählich mischen. Die Zone der Berührungsflächen wird bei jedem Harne roth, sind Gallenfarbstoffe vorhanden, so tritt zuerst Grün auf, dann Violett, Blau und Roth, und zwar liegen die Farben nach längerem Stehen der Probe in einzelnen Zonen in der genannten Reihefolge übereinander. Bei indicanreichen Urinen, und dies gilt besonders für den Hundeharn, sind Täuschungen möglich, weil dasselbe mit Salpetersäure rothe, wie blaue Färbungen erzeugen kann, und weil das Letztere mit dem Gelb des Harns gemischt grün erscheint. Es ist deshalb besonders zu beachten, ob das Grün zuerst auftritt, was nur durch Gallenfarbstoffe veranlasst werden kann.

In einzelnen Fällen von wahrem Icterus ist der Harn bisweilen sehr dunkel gefärbt ohne Farbstoffe zu enthalten, welche die *Gmelin*'sche Reaction geben. Welcher Farbstoff die dunkle, für den Augenschein icterische Färbung veranlasst ist unbekannt und es wäre zu untersuchen, ob etwa eines der weiteren Umwandlungsproducte des Bilirubins (Bilihumin ?), die sich auch im Darmcanale daraus bilden, im icterischen Blute entstehen und in den Harn übergehen kann. Ebenso unbekannt ist die Ursache ähnlicher icterischer Färbung des Harns bei manchen Fällen von scheinbarem Icterus ohne Betheiligung der Leber, wie sie öfter in der Pneumonie und andern Krankheiten beobachtet wird.

Ausser den genannten Farbstoffen finden sich in pathologischen Urinen besonders bei melanotischen Carcinomen noch Pigmente oder Chromogene, die dem Harne eine fast schwarze Farbe ertheilen können (*Eiselt*). Solche Urine sind zugleich immer sehr reich an Indican, so dass die tief dunkle Färbung, welche oft erst beim Stehen an der Luft, bei der Fäulniss oder durch Erwärmen mit Salpetersäure entsteht, zum Theil gewiss dem reichlich gebildeten Indigblau zuzuschreiben ist. Ausser dem Indican und dem Indigo enthält jedoch der an der Luft braun oder schwarz gewordene Harn noch einen mit Bleiessig fällbaren Körper, der aus diesem Niederschlage durch HCl-haltigen Alkohol, auch durch kohlensaures Natron extrahirbar ist. Aus der Sodalösung durch Chlorbarium gefällt, und mit NH_3 aus der Barytverbindung gelöst, bleibt er nach dem Verdunsten als braune, hygroskopische in Wasser und Alkohol leicht lösliche Substanz zurück, die N-haltig ist und kein Eisen enthält (*Hoppe-Seyler*). Krankhafte Harne scheinen einen blauen krystallinischen in Alkohol und Aether löslichen Farbstoff enthalten zu können (*Virchow*), der nicht Indigblau ist. Nach *Heller* soll auch ein rother in Alkohol unlöslicher und dadurch vom Indigroth zu unterscheidender Farbstoff, das Uroerytin vorkommen.

Im Harne eines Patienten, der 2 Jahre später diabetisch wurde, fand *Bödeker* einen durch Bleiessig fällbaren Körper (Alkapton), welcher sich mit Kali erwärmt unter Sauerstoffabsorption tiefbraun färbte und Kupferoxyd in alkalischer Lösung, Wismuthoxyd nicht reducirte, und mit Hefe nicht gährte.

Die Gallensäuren sind oft vergeblich im icterischen Harn gesucht worden, sodass man lange der Meinung war, sie würden, einmal in die Blut-bahn gelangt, vollständig zersetzt. Als dann *Frerichs* und *Städeler* nach Einspritzung farbloser, gereinigter, gallensaurer Alkalien in die Venen, im Harn Gallenpigmente fanden, wurde die Ansicht aufgestellt, die Gallensäuren verwandelten sich durch den Oxydationsprocess im Blute in Gallenfarbstoff, eine Ansicht, welche *Frerichs* noch zu stützen suchte, indem er behauptete, dass selbst nach Einführung grosser Mengen von Gallensäuren in's Blut Nichts davon im Harne wieder erscheine. Diese Ansicht ist widerlegt, seit durch *Hoppe-Seyler* die Gallensäuren zum ersten Male im menschlichen Harne bei Icterus aufgefunden wurden, und seit dies sowohl für den künstlichen, wie den natürlichen Icterus durch die übereinstimmenden Beobachtungen des Verfassers, von *Neukomm*, *Huppert*, *Bischoff* jun. und *Leyden* bestätigt worden. Gallensäuren finden sich im Harn beim Menschen nach jedem Resorptionsicterus, entstanden durch behinderten Abfluss der Galle aus der Leber, bei Thieren nach Injection irgend welcher gallensaurer Salze in die Venen, und nach Unterbindung des Ductus choledochus. Dass aus den Gallensäuren keine Gallenfarbstoffe entstehen können, wurde oben schon gezeigt, es kann deshalb höchstens in Frage kommen, ob ein Theil derselben, wenn er ins Blut gelangt, oxydirt werden könne. Hierüber gaben die bisher angestellten Versuche keinen Aufschluss und sie können ihn nicht geben, weil, wenn die Menge der Gallensäuren im icterischen Harne auch gering sind, man nicht wissen kann, ob die Leber nicht wie viele andere Drüsen nach Verschluss des Ausführungsganges ihre Function, d. i. die Bildung der Gallensäuren, so weit einstellt, dass nur noch sehr geringe Quantitäten entstehen und dem Blute zugeführt werden können, und weil ferner etwaige Schätzungen der Harn-Gallensäuren nach directer Zuführung gewogener Mengen derselben in's Blut nur dann Aufschluss geben können, wenn die Absonderung durch andere Auswege vollkommen verhindert worden. Nach *Huppert's* Versuchen scheint nämlich ein Theil der injicirten Gallensubstanzen durch die Leber selbst wieder mit der übrigen Galle entleert zu werden.

Sehr selten enthält icterischer Harn Gallensäuren in solcher Menge, dass dieselben direct durch die *Pettenkofer*'sche Probe nachgewiesen werden können. Das Verfahren ist auch schon deshalb zu verwerfen, weil icterischer Harn häufig kleine Mengen Eiweiss (Hämoglobin) enthält, welches mit Schwefelsäure und Zucker dieselbe rothviolette Reaction giebt, ganz abgesehen davon, dass in jedem Harne ausserdem viele Stoffe vorkommen, welche sich bei der Probe endlich bräunen, so dass die Erkennung einer violetten Zumischung unmöglich

wird. *Hoppe-Seyler* stellte die Gallensäuren aus 30 Litres icterischen Harns vom Menschen dar, indem er mit Kalkmilch fällte, das Filtrat abdampfte, den Rückstand mit Salzsäure kochte um alle Gallensäuren in die unlösliche sog. Choloïdinsäure zu verwandeln, und die erhaltene harzartige Masse durch Auswaschen mit Wasser, Lösen in Alkohol, Entfärben mit Thierkohle, Verwandeln in das unlösliche Barytsalz reinigte. Alle Eigenschaften dieses Salzes, und der daraus dargestellten Säure stimmten ebenso, wie die bei der Analyse gefundene Zusammensetzung mit der Cholonsäure überein (Vgl. S. 76). Diese Säure entsteht nach gleicher Behandlung auch aus der Glycocholsäure, so dass ihre Darstellung aus icterischem Harne jetzt die Gegenwart der Gallensäure darin zweifellos feststellt. *Hoppe-Seyler* hat ferner gezeigt, dass im icterischen Harne beide gepaarte Gallensäuren, Glycocholsäure und Taurocholsäure enthalten sind. Durch Fällung des Harns mit basisch-essigsaurem Bleioxyd und Ammoniak, Auswaschen des Niederschlages, Lösen desselben in Alkohol, Zersetzung des alkoholischen Verdampfungsrückstandes mit Soda, und Extraction der erhaltenen Mischung von kohlensaurem Bleioxyd und gallensaurem Natron werden zunächst die Säuren als Natronsalze isolirt. Diese Masse zur Reinigung wiederum in der angegebenen Weise in das Bleisalz und aus diesem in das Natronsalz übergeführt, giebt endlich in absolutem Alkohol gelöst nach dem Versetzen mit Aether einen harzigen Niederschlag, der sich nach einigen Tagen in den seidenglänzenden der krystallisirten Galle umwandelt. Die Krystalle in Wasser gelöst und mit wenig Schwefelsäure versetzt, geben eine Fällung der N-haltigen und S-freien G l y c o c h o l s ä u r e. Wird der von dem krystallisirten glycocholsauren Natron abgegossene Aether verdunstet, der zähe Rückstand in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit viel Aether gefällt, so erhält man ein zweites gallensaures Salz, das N-haltig und S-haltig ist, also T a u r o c h o l s ä u r e enthält. Man hat zwar bisher aus icterischem Harn Taurin und Glycocoll nicht gewinnen können, allein die procentische Menge dieser Körper, welche aus den gepaarten Gallensäuren abspaltbar ist, ist so gering, dass es bei den unvollkommenen Darstellungs- und Trennungsmethoden, die wir für das Taurin und das Glycocoll besitzen, unmöglich sein würde, sie aus den kleinen Quantitäten von Gallensäuren, die der icterische Urin enthält, zum Nachweise zu isoliren. In sehr vielen Fällen von Icterus erhält man aus dem Harn übrigens entweder nur Cholalsäure oder diese neben den gepaarten Säuren. Sind die Gallensäuren einmal isolirt, so werden sie mittelst der *Pettenkofer*'schen Probe leicht erkannt. Um Verwechselungen mit Fetten, Harzen oder Eiweiss zu vermeiden ist es zweckmässig, die Probe mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 4) unter Schwenken in einer Porzellanschale vorzunehmen *(Neukomm)*. Bei vollständigem katarrhalischen Verschluss des Ductus choledochus wurden bisher im icterischen Harne des Menschen nicht mehr als 0,34 Grms. Gallensäuren für den Zeitraum von 24 Stunden gefunden. Aus diesem geringen Gehalte hat man besonders schliessen wollen,

dass der grösste Theil der Gallensäuren im Blute verbrenne; wahrscheinlich ist die Menge indess im Beginne eines plötzlich entstandenen Icterus weit bedeutender.

Leucin und Tyrosin sind bei einigen Fällen acuter Leberatrophie von *Frerichs* in dem stark icterischen und eiweisshaltigen Harne gefunden worden. Das Tyrosin scheidet sich aus solchem Harne zuweilen in grosser Menge als krystallinisches, schwerlösliches Sediment ab, während das Leucin erst nach Ausfällung mit Bleiacetat in der ablaufenden Flüssigkeit durch Abdampfen zur Ausscheidung kommt. Constant ist indess das Vorkommen dieser Stoffe im Harne bei der acuten Leberatrophie nicht.

In dem icterischen und eiweisshaltigen Harne, wie er nach Vergiftungen mit Phosphor gelassen wird, fand *O. Schultzen* Fleischmilchsäure und zwar in der colossalen Menge von 410 Grms. pro Tag.

Alle bis jetzt bekannten Thatsachen über die Harnsecretion sind der Art, dass es kaum möglich ist daraus eine Vorstellung über den Absonderungsvorgang in der Niere abzuleiten, denn einerseits finden wir im Secrete der Niere keine chemischen Körper, die nicht auch an andern Localitäten des Organismus vorkommen, und andrerseits fehlen darin gerade Stoffe, wie der Inosit und das Cystin, welche in der Drüse gefunden sind. Von einer Mitwirkung des Nervensystems bei der Harnabsonderung ist wenig bekannt. Der Theil der Nierennerven, welcher zwischen Art. und Ven. renalis in den Hilus tritt, kann durchschnitten werden, ohne Nachtheile für die Drüse und ihre Absonderung (*Wittich*), Durchschneidung der die Arterie umspinnenden Nervengeflechte soll dagegen Eiweissharnen hervorrufen. Demnach fehlen hinsichtlich der Harnabsonderung vornehmlich diejenigen Thatsachen, welche über die Absonderungsvorgänge anderer Drüsen Licht verbreiten konnten.

Die zahlreichen Eigenthümlichkeiten, welche die Secretion der Nieren gegenüber allen andern Drüsen, vielleicht mit alleiniger Ausnahme der Schweissdrüsen, zeigt, vor Allem die ausgeprägte Abhängigkeit des Harns nach Menge und chemischer Zusammensetzung von den verschiedenen Zuständen des Gesammtorganismus und besonders von der Zusammensetzung des Blutes und seinem Drucke, führen fast mit Nothwendigkeit dahin, dieser Drüse einen besonderen Absonderungsvorgang zuzuschreiben. *C. Ludwig* ging in dieser Beziehung zunächst von dem der Niere eigenthümlichen Apparate, dem Glomerulus aus, indem er die Hypothese aufstellte, dass durch dieses arterielle Capillargebiet Blutplasma mit Ausnahme der Eiweissstoffe und der Fette unter dem arteriellen Blutdrucke filtrire. Da das von Eiweiss befreite Blutplasma höchstens 1,5 pCt. feste Bestandtheile enthält, also eine weit verdünntere Flüssigkeit darstellt, als der Harn, welcher im Mittel 4 pCt. festen Rückstand hinterlässt, so muss der Glomerulusharn im weiteren Ver-

laufe der Harncanälchen wieder concentrirt werden, nach *Ludwig's* Hypothese indem aus dem Inhalte der Harncanälchen vorwiegend Wasser diosmotisch in die das Canälchen umlagernden Lymphräume zurücktritt.

Gegen diese Hypothese ist eingewendet worden und ist einzuwenden, dass wenn Filtration durch den Glomerulus stattfindet, diese der Transsudation auf anderen Capillargebieten gleichen müsse, ja dass hier besonders eine Eiweisstranssudation erfolgen müsse, weil die Glomeruluscapillaren den Vorzug des hohen arteriellen Blutdruckes besitzen. Der Gedanke von *Heynsius*, dass eine saure Flüssigkeit in der Niere die Eiweisstranssudation ähnlich wie bei künstlichen Eiweissdiffusionsversuchen verhindere, wurde schon oben bei der Erörterung des Eiweissharnens widerlegt; für die normale Niere und unter normalen Verhältnissen scheint derselbe auch um so weniger zutreffend, als wir in der Existenz der Flimmerbewegung im Halse der Kapsel mancher Thiernieren die Andeutung finden, dass dort keine saure Flüssigkeit existiren kann, weil diese die Bewegung der Epithelialcilien aufheben würde (*M. Roth*).

Hypothesen über die Harnsecretion haben wesentlich auch den chemischen Thatsachen Rechnung zu tragen, eine Aufgabe, welche die eben angeführte so wenig, wie die *Ludwig* bisher entgegengehaltenen erfüllen. Als ein unüberwundenes chemisches Hinderniss aller dieser Hypothesen ist besonders die saure Reaction des Harns aufzuführen, ein Factum, das mit zwingender Nothwendigkeit besondere chemische Processe im absondernden Apparate, d. h. in den Zellen der Harncanälchen, erfordert, und hiermit würde man wieder auf dasselbe zurückgreifen, was für andere Drüsen überall zugestanden wird. Der Umfang dieser chemischen Processe ist allerdings im Augenblicke nicht zu ermessen, so lange die Frage ungelöst ist, ob die ganze Menge der wesentlichen Harnbestandtheile ($\overset{+}{U}r$ und $\overset{-}{U}r$) der Niere fertig zugeführt werde, allein es ist kein Grund vorhanden, nach dieser Seite unsere Vorstellungen zu Gunsten der mechanischen Transsudationstheorie einzuschränken, da diese durchaus das Richtige treffen und demnach die Niere ein combinirter Transsudations- und Secretionsapparat sein kann, wie es der im Eingange dieser Beobachtungen skizzirte Bau der Drüse überdies sehr glaublich macht. Wo Thatsachen in solchem Grade wie hier fehlen, wird die Hypothese die beste sein, welche am meisten zum Aufsuchen neuer Thatsachen anreizt, und in diesem Falle befindet sich allem Anscheine nach in der gegenwärtigen Periode die der Transsudationstheorie gleichwerthig angefügte chemische Anschauung.

Die Fortpflanzung.

Wenn wir den Thierkörper viele Jahre hindurch sich erhalten sehen, immer unter Verrichtung derselben Thätigkeiten und immer unter Ersatz des Verlorenen durch die Ernährung, und wenn wir in jedem Theile des wunder-

bar zusammengefügten Leibes die Nothwendigkeit seiner Functionen für das Ganze und alle Einrichtungen zu seiner Erhaltung durch Erneuerung des Verbrauchten erkennen, so ist kein Grund zu finden, weshalb dies Alles, falls es an Nahrung nicht gebricht, allmählich ein Ende finden solle. Dennoch ist es so: mit merkwürdiger Regelmässigkeit gehen alle Organismen in mittlerer bestimmbarer Frist zu Grunde. Wie das Wachsthum ein Maximum erreicht, um einer scheinbaren Constanz des Körpers zu weichen, so stellt der Körper in allen seinen Theilen die Lebensverrichtungen allmählich wieder ein, um schliesslich, wie wir sagen, zu sterben. Keine Thatsache belehrt uns darüber, worin diese Nothwendigkeit liegt; wir können nur vermuthen, dass die Regulirung des Stoffwechsels von Anfang an im strengsten Sinne keine vollkommene sei, so dass durch Summirung des Fehlers dessen Consequenz nach kürzeren oder längeren Zeiträumen endlich hereinbrechen müsse. Untersuchungen über den Stoffwechsel kurzlebender niederer Thiere würden geeignet sein, die Vermuthung zu prüfen.

Das Individuum, welches zu Grunde geht, birgt in sich jedoch die Mittel zur Erzeugung neuer Generationen, die an seine Stelle treten. Geschlechtsorgane stossen die Keime neuer Individuen aus, welche von neuem das Leben der Eltern beginnen, um wieder zu enden und abermals eine Brut zu hinterlassen.

Das **Ei.** Unsere Vorstellungen über die ausschliessliche Existenz einer zwiegeschlechtlichen Zeugung scheinen bekanntlich durch die Lehre von der Parthenogenesis erschüttert zu sein. Wir müssen deshalb im Ei allein das neue Individuum erkennen, dessen Entwickelung allerdings durch das Hinzutreten des männlichen Samens modificirt werden kann, ohne aber mit Nothwendigkeit darauf angewiesen zu sein. Man könnte demnach sagen, dass es Eier gebe, oder dass gewisse Eier nach der Ausstossung vom Ovarium unter Bedingungen gelangen, welche ihre Existenz und Entwickelung vernichten, falls nicht die im Samen liegenden Hülfswirkungen hinzutreten, während andere Eier entweder gleich anfangs solider ausgestattet sind, oder in so zweckmässige äussere Verhältnisse gelangen, dass die Entwickelung auch ohne die Mithülfe des Samens möglich wird.

Das Ei ist das Product des Ovariums, in welchem es aus den von *Pflüger* entdeckten Zellen wahrer Drüsenschläuche entsteht. An demselben sind bisher nur die allgemeinen Bestandtheile der ausgebildeten Zelle erkannt, nämlich eine Membran (Zona pellucida), das Protoplasma (Dotter), ein bläschenförmiger Kern (Keimbläschen) und das Kernkörperchen (Keimfleck). Die chemischen Bestandtheile solcher einfachen Eier sind, abgesehen von dem durch mikrochemische Reactionen festgestellten Gehalte an Eiweiss und etwas Fett, unbekannt. Nur die Eier mit sog. Nahrungsdotter, wie das Vogelei, die Eier der Fische und Amphibien, sind als leicht erreichbares Material der

chemischen Analyse unterworfen. Diese Eier sind indess den einfachen Eiern der Säugethiere nicht ganz vergleichbar. In der Keimscheibe derselben, welche mit einem bis zum Centrum des Dotters, der Dotterhöhle, reichenden Fortsatze oder Canale den sog. weissen Dotter bildet, befindet sich der Kern der Eizelle, d. i. das Keimbläschen mit seinem Kernkörperchen, während der übrige Binnenraum der Dottermembran erfüllt ist von dem meist gefärbten Nahrungsdotter, einer Ansammlung von Kugeln, Bläschen und Tropfen, von denen es zweifelhaft ist, ob sie als morphotische Zellenderivate aufzufassen seien. Die Eidotter vieler Thiere pflegen noch mit einer in Häutchen eingeschlossenen Schicht von Eiweiss und dieses wieder in einer kalkreichen Schale eingeschlossen zu sein.

Die Untersuchung dieser Eier, besonders des Dotterinhaltes, lehrt über den chemischen Bau des Eies selbst Nichts, und man kann behaupten, dass unsere chemischen Kenntnisse sich ausschliesslich auf ein äusseres Ernährungsmaterial des Embryo beziehen. Im Eidotter sind mit Sicherheit nur nachgewiesen: Eiweissstoffe, Fette, ein phosphorhaltiger organischer Körper, ein gelbes und ein rothes eisenhaltiges Pigment, Traubenzucker, Cholesterin und Salze, unter welchen vorzugsweise Kali und Phosphorsäure.

Schüttelt man die zerschnittenen Dotter des Hühnereies mit etwas Wasser und viel Aether, so färbt sich der Letztere intensiv orangegelb, während die darunter befindliche Dottermasse fast ganz entfärbt wird. Der abgehobene Aether, in einer Kältemischung unter 0° abgekühlt, trübt sich und setzt nach einiger Zeit ein lockeres schneeweisses Pulver ab, das durch Decantiren gewonnen, erst mit gekühltem Aether, dann mit gewöhnlichem Aether gewaschen werden kann. Die so erhaltene Substanz ist in dem gefärbten, fetthaltigen Aether über 0° sehr leicht löslich, aber ganz unlöslich in reinem Aether. Getrocknet bildet sie ein schneeweisses Pulver. In Alkohol ist dasselbe bei 40—45° C. löslich und scheidet sich nach dem Erkalten daraus in feinen schimmernden Flocken wieder ab. Dieselben bestehen aus mikroskopischen, äusserst feinen, geschwungenen, zu zierlichen Sternen vereinigten Krystallnadeln. Mit Wasser bilden sie, besonders in der Wärme, eine kleisterartige Masse, mit viel Wasser eine opalisirende Lösung, welche beim Erhitzen mit concentrirten Salzlösungen abfiltrirbare Flocken ausscheidet. Die Substanz ist stickstoffhaltig und hinterlässt beim Verbrennen geschmolzene Phosphorsäure. Sie gleicht dem angeführten Verhalten nach also dem Protagon oder dem bald zu beschreibenden Lecithin.

Das ätherische Eierextract hinterlässt beim Destilliren ein öliges orangerothes Fett, das mit Natron eine schön gelbe Seife bildet. Aether zieht aus der Seife den grössten Theil des Farbstoffes zugleich mit viel Cholesterin aus (*Städeler*). Die nach dem Verdunsten des Aethers und nach dem Auskrystallisiren des Cholesterins erhaltenen tief orange aussehenden, schmierigen

Farbstoffe sind noch nicht näher untersucht, doch scheinen sie frei von Eisen zu sein. Nach *Chevreul* sollen die Eier ein eisenhaltiges Pigment enthalten, und es ist nicht zu bezweifeln, dass der ganze Dotter auch eine eisenhaltige Asche liefert, offenbar den Eisengehalt des Blutes, welches das künftige Hühnchen besitzt, repräsentirend. Vielleicht ist der *Chevreul*'sche, übrigens auch in Alkohol lösliche, rothe Körper nach der hier angegebenen Behandlungsweise der Eier in der unter der weissen Schlammschicht stehenden blassrothen, wässerigen Flüssigkeit enthalten. Dieselbe reagirt sehr schwach alkalisch, enthält nur Spuren von Kalialbuminat, dagegen viel coagulabeles Eiweiss. Durch Spectralanalyse ist darin kein Hämoglobin nachweisbar, ebensowenig Hämatin. Die braunen Eier der Krebse scheinen denselben Farbstoff zu enthalten, wie die Schalen dieser Thiere. Beim Behandeln der zerdrückten Eier mit Wasser bleibt der Farbstoff in dem grünlichen Niederschlage. Durch Kochen, Zerreiben mit Kochsalz und durch Alkohol wird die Farbe roth.

Das sogenannte Eieröl, d. h. das gefärbte in Aether lösliche Fett der Eier, soll aus Palmitin und Oleïn bestehen.

Das Vitellin. Ein sehr grosser Theil der Dottermasse ist weder in Wasser noch in Aether löslich, er lagert sich daher nach dem Schütteln der in Wasser zerrührten Dotter mit Aether, als feiner, weisser Schlamm zwischen beiden Flüssigkeiten ab. Derselbe enthält das sogenannte Vitellin. Ohne Zweifel kann man aus demselben Eiweiss erhalten und je nach der Behandlungsweise verschiedene Eiweissstoffe, woraus die Angaben über Albumin und Caseïn im unlöslichen Theile des Dotters erklärlich werden. Allein schon *Denis* und vor Kurzem auch *Hoppe-Seyler* haben gezeigt, dass das Vitellin vor der Reinigung mit Alkohol, den man anzuwenden pflegte, um die rohe Substanz von einer sehr phosphorreichen Beimengung zu befreien, Eigenschaften besitzt, welche mit keinem bekannten Eiweissstoffe übereinstimmen. Die mit Wasser und Aether erschöpfte Dottermasse löst sich nämlich zu einer klar filtrirenden Flüssigkeit in concentrirter Kochsalzlösung. Mit festem Kochsalze bis zur Sättigung verrieben scheidet sich daraus Nichts aus: sie kann also auch kein Myosin enthalten. Wird sie dagegen mit viel Wasser, am besten unter Zusatz weniger Tropfen Essigsäure gemischt, so scheidet sich das Vitellin aus. So gereinigtes Vitellin, mit warmem Alkohol extrahirt, liefert einen unlöslichen aus coagulirtem Eiweiss bestehenden, phosphorfreien Rückstand, und einen in Alkohol löslichen phosphorreichen Körper: das Lecithin. *Hoppe-Seyler* stellt nun die Ansicht auf, dass das Vitellin, etwa wie das Hämoglobin, ein höchst zusammengesetzter Körper sei, welcher schon bei der Behandlung mit Alkohol zerfalle in coagulirtes Eiweiss und in Lecithin, ähnlich wie das Hämoglobin bei gleicher Behandlung in Eiweissstoffe und Hämatin zerspalten wird. Das durch Wasser ausgefällte Vitellin mit HCl von 1 pr. mlle. behandelt löst sich anfangs klar auf, bald aber beginnt die Lösung sich zu trüben

von ausgeschiedenem (abgespaltenen) Lecithin. Auch dieses Verhalten bürgt für die Verschiedenheit des Vitellin's von den eigentlichen Eiweissstoffen.

Seit *Virchow* gezeigt hat, dass die als Dotterplättchen bekannten krystallinischen Ablagerungen in den Eiern vieler Thierspecies weder ganz das mikrochemische Verhalten des Eiweisses noch das des Fettes besitzen, und seit *Valenciennes* und *Fremy* in den Dotterplättchen der Knorpelfische, dem sogenannten Ichtin einen beträchtlichen Gehalt an Phosphor entdeckten, wird es wahrscheinlich, dass das Vitellin, mit welchem jene Gebilde so grosse Uebereinstimmung zeigen, die Substanz der Dotterplättchen sei, und in krystallinischer Form in den Eiern vieler Thiere auftrete. Im Eidotter der Knorpelfische, auch der Batrachier, in den unreifen Eiern der Knochenfische, sowie in den Eiern der Schildkröte sind grosse Mengen farbloser und stark glänzender Krystalle mikroskopisch erkennbar, welche nach *Radlkofer* doppelbrechend sind. Dieselben besitzen in den Eiern der einzelnen Species constante Gestalt: bei Raja clavata die rechtwinkliger Tafeln, oft mit abgerundeten Kanten und abgestumpften Winkeln, bei Squalus galeus die hexagonaler Tafeln; bei Rana die von Packeten quadratischer Täfelchen. Diese als Ichtin, Ichtidin, Ichtulin und Emydin bezeichneten Substanzen scheinen ihrem ganzen Verhalten nach dem Vitellin zugezählt werden zu müssen. Wahrscheinlich gehören hierher auch die von *Harting* entdeckten Aleuronkrystalle in den Pflanzen, sowie die von *Radlkofer* beschriebenen Krystalle des Phytokrystallins in den Kernen vieler Pflanzenzellen.

Das Lecithin wird nach *Hoppe-Seyler's* Angaben durch Behandeln des Vitellins mit Alkohol bei 30—40° C. erhalten. Aus der warm filtrirten, alkoholischen Lösung hinterbleibt es nach dem Verdunsten in Gestalt weicher öliger Tropfen. Dieselben quellen in Wasser und werden durch NaCl aus der gequollenen Masse in Flocken gefällt. Die alkoholische Lösung derselben unter 0° abgekühlt liefert das Lecithin in Gruppen feiner seidenglänzender Nadeln. Wie hieraus ersichtlich, gleicht das Lecithin in hohem Grade dem Protagon, allein es soll beträchtlich mehr Phosphor enthalten, als dieses. *Hoppe-Seyler* schliesst jetzt aus dem Umstande, dass die früher auch von ihm für Protagon erklärte phosphorhaltige farblose Substanz der rothen Blutkörperchen, beim Verbrennen 8,25 pCt. Phosphorsäure hinterlasse, nicht Protagon, sondern Lecithin sei.

Im Eidotter des Hühnereies fand *Gobley* 51,5 Th. Wasser, 48,5 Th. feste Stoffe mit 2 Th. Aschenbestandtheilen, in den Karpfeneiern 64 Th. Wasser, 36 Th. festen Rückstand, wovon 7,76 Th. Aschenbestandtheile. Unter den unorganischen Bestandtheilen des Hühnereidotters fanden *Rose* und *Weber* 9,12 pCt. NaCl. Die Asche des Dotters enthält etwa 66—71 pCt. Phosphorsäure, 23 pCt. Natron, 9 pCt. Kali, 12 pCt. Kalk, 2 pCt. Magnesia, 1,45 pCt. Eisenoxyd und 0,55 pCt. Kieselsäure.

Das **Eiweiss** der Vogeleier ist nur durch die Anwesenheit der dasselbe

durchsetzenden feinen Membranen zähflüssig. Wird rohes Eierweiss mit der Scheere anhaltend geschnitten und hierauf mit Luft geschüttelt, bis es in weissen Schaum verwandelt ist, so bleiben die Membranen nach dem Absetzen der Flüssigkeit beim Stehen in dem oberflächlichen Schaume suspendirt. Dieselben scheinen aus einem dem Fibrin vergleichbaren Eiweissstoffe zu bestehen. Das davon getrennte Eiweiss ist dünnflüssig und reagirt stark alkalisch. Es enthält hauptsächlich in Salzen gelöstes Albumin, wenig Kalialbuminat und nur Spuren von Globulin. Mit viel Wasser versetzt scheidet es fast alles nur in Salzen gelöstes Albumin aus, während die übrigen Eiweissstoffe in Lösung bleiben, die dann durch vorsichtiges Zusetzen von Essigsäure gefällt werden. Ein geringer Rest des nicht mit ausgefällten Albuminkörpers, der in der entstandenen sehr verdünnten Salzlösung gelöst bleibt, bewirkt in dem letzten sauren Filtrate schwache Trübung beim Kochen. Ausser diesen Eiweisskörpern, deren Menge im Eiweiss 23—24 pCt. beträgt, enthält dasselbe Spuren von Fetten oder Seifen, Traubenzucker (nach *G. Meissner* 8 pCt. des festen Rückstandes) und etwa 3 pCt. der festen Theile an Asche.

Die Asche des Eiweisses steht zu der des Dotters in ähnlichem Gegensatze, wie die des Serums zu der der Blutkörperchen, insofern sie reich an Chlor und arm an Phosphorsäure ist. Hinsichtlich des Kaligehaltes gilt das Verhältniss indess nicht. Die Asche enthält in 100 Th. 50,45 Chlorkalium, nur 9,16 Chlornatrium, 4,83 Phosphorsäure. Das übrige Kali beträgt 2,36 pCt., das Natron 5—6 pCt., die Schwefelsäure der Asche 1—2 pCt., die Kieselsäure 0,49 pCt., der Kalk 1,74 pCt., die Magnesia 1,6 pCt., das Eisenoxyd 0,3—0,4 pCt. Auch kohlensaures Natron scheint im frischen Eiweiss enthalten zu sein, da es mit Essigsäure versetzt Gasbläschen entwickelt.

Die Eierschalen bestehen überwiegend aus kohlensaurem Kalk (91—97 pCt.), einer geringen Menge Magnesiacarbonats (2,33 pCt.), sehr wenig Kalk und Magnesiaphosphaten (0,54 pCt.), etwa 1 pCt. Wasser und 2—5 pCt. organischen Stoffen.

Das Ei, welches sich ausserhalb des mütterlichen Organismus entwickelt, muss alle Elemente des jungen Thieres enthalten, und was dem Dotter fehlt, muss aus den Bestandtheilen des Eiweisses und der Schale bezogen werden. Darüber giebt die Veränderung der letzteren Theile des Hühnereies während der Bebrütung auch unzweideutige Aufschlüsse, da das Eiweiss sich während der Bebrütung auffallig ändert und die Schale immer dünner, brüchiger und kalkärmer wird. Das Ei bedarf jedoch ausser der Zufuhr von Wärme auch des Sauerstoffs, denn es respirirt während der Entwickelung und scheidet CO_2 und Wasserdampf aus. Gefirnisste Eier oder in sehr engen, hermetisch verschlossenen Gefässen bebrütete Eier entwickeln sich deshalb nicht. Unbefruchtete Eier oder auch unbebrütete Eier sollen nach *Baudrimont* und *St. Ange* ebenfalls O aufnehmen und CO_2 abgeben, allein der Gaswechsel ist bedeutend geringer, als bei wirklicher Entwickelung des Embryo. Die Vogeleier

enthalten an ihrem stumpfen Pole einen mit Gas gefüllten Raum, dessen Sauerstoffgehalt (= 23,475 Vol. pCt.) nach *Bischoff* grösser ist, als der der Atmosphäre.

Um den Gaswechsel der Eier zu bestimmen, brütete *Baumgärtner* dieselben in einem kleinen Apparate aus, der nach Art des *Regnault-Reiset*'schen Respirationsapparats die Luft mittelst eines Pumpwerkes in Circulation erhielt und die entwickelte CO_2 an Kali gebunden zu wägen gestattete. Die Sauerstoffmenge der gleich anfangs mit eingeschlossenen Luft wurde indess nicht, wie bei dem *Regnault—Reiset*'schen Apparat, wieder ersetzt, sondern nur Sorge getragen, dass gleich anfangs genügend Luft im Apparate war, und dass keine Verdünnung des Luftvolumens stattfinden konnte. Die Versuche ergaben, dass die Eier in 20 Tagen bis zum Ausschlüpfen des Hühnchens 26,82 pCt. an Gewicht verlieren unter Aufnahme von 6,29 pCt. Sauerstoff und Abgabe von 8,412 pCt. CO_2 und 24,69 pCt. Wasser. Der Verlust wird also vorwiegend durch Wasserabgabe bedingt. Im Anfange der Bebrütung steigt der Gewichtsverlust nur sehr langsam, vom 12. Tage an rascher, ebenso die CO_2-Abgabe und die Aufnahme des Sauerstoffs. Das Volumen des eingeathmeten Sauerstoffs ist stets etwas grösser, als das der exspirirten CO_2. Es wiederholt sich also bei den Eiern, die keine anderen kohlenstoffhaltigen Oxydationsproducte abgeben können, als die CO_2, dasselbe Verhältniss des O zur CO_2, wie es oben für die innere und äussere Athmung des ausgebildeten Körpers geschildert wurde. Oxydationsproducte, die nicht CO_2 sind, müssen während der Entwickelung im Hühnchen entstehen, dessen Organe gleich nach ihrer Bildung eben sofort zu functioniren beginnen, wie das schon von den ersten Tagen an pulsirende Herz beweist. Falls sich die Eier nicht entwickeln und die Fäulniss ausbleibt, geben sie nach *Baumgärtner* gar keine Kohlensäure ab.

Die quantitative Veränderung der organischen Bestandtheile des Eies während der Bebrütung ist sehr wenig bekannt. Wir wissen nur, dass die Albuminstoffe des Eierweisses zum grossen Theile zur Bildung der eiweisshaltigen Gewebe des Embryo verbraucht werden, und dass die in Aether und in Alkohol löslichen Substanzen des Dotters abnehmen, während der vorwiegend aus Eiweissstoffen bestehende Embryo daraus hervorgeht. Dass Fett gezehrt und während der Bebrütung verbrannt werde, ist zu vermuthen, während die Annahme *Burdach's*, dass in der Entwickelung Fett aus Eiweiss entstehe, höchst unwahrscheinlich ist, da der Thierkörper wohl nie fettärmer ist, als zur Zeit der Geburt.

Nach dem Ausschlüpfen enthält das Hühnchen mehr Kalk, als das Ei ohne die Schale, es kann also nur von der Letzteren die Kalksalze entlehnt haben, die, wie schon bemerkt, im Gange der Bebrütung dünner, leichter und zerreisslicher wird, so dass das schwache Thier sie im Ausschlüpfen mit Leichtigkeit zertrümmert. Wahrscheinlich enthält das Hühnchen auch mehr Phosphorsäure an Basen gebunden, namentlich als Kalksalz in den Knochen, als den phosphorsauren Salzen des Eies entspricht. Der Phosphor in den

neuen Phosphaten muss also vorher in organischen Verbindungen des Dotters enthalten gewesen sein. Hiermit stimmt die leicht zu constatirende Thatsache überein, dass das lange bebrütete Ei an heissen Alkoholäther weit weniger Phosphorsäure beim Verbrennen hinterlassende Substanz abgiebt, als das unbebrütete.

Männliche Geschlechtsabsonderungen.

Der männliche Same gelangt an das Ei in der Regel gemischt mit den Secreten der Samenblasen, der Prostata und der *Cowper*'schen Drüsen. Im Vas deferens besteht der Same aus dicht gedrängt liegenden Samenfäden, während er nach der Ejaculation relativ ärmer daran ist, also eine Zumischung anderer Secrete erhalten haben muss. Die zugemischten Secrete sind kaum bekannt. Die Samenblasen enthalten eine eiweissreiche Flüssigkeit, welche kleine farblose, in Essigsäure lösliche Coagula und abgestossenes Cylinderepithel enthalten soll.

Die Prostata des Hundes sondert, wie *Eckhard* fand, nach Reizung der bei der Erection des Penis betheiligten Nerven, oder auf directe elektrische Reizung ihrer Substanz, einige Tropfen heller Flüssigkeit ab, welche durch die gleichzeitigen Contractionen der glatten Muskeln des Organs stossweise ausgeworfen werden. Das Secret, dessen Menge nach Reizung 20 bis 30 Tropfen betragen kann, ist nur wenig opalescirend, enthält spärliche grössere polygonale Zellen mit einem oder zwei Kernen, einige feine Körnchen, ausserdem Haufen von runden Zellen mit einem Kerne und besonders in der Umgebung solcher Haufen kernlose, durchsichtige und membranlose, in Kali sehr leicht lösliche Kugeln von verschiedener, meist die der Zellen übertreffender Grösse. Die Reaction des Prostatastoffs ist neutral. Er enthält 0,45—0,91 pCt. Eiweiss, 98 pCt. Wasser und im festen Rückstande 1,119 Th. organischer Substanz (*Buxmann*).

In der Prostata des Menschen finden sich nicht selten Concretionen. Die kleineren, bis sandkorngrossen Prostatasteinchen bestehen aus eigenthümlich geschichteten Knollen oder Kugeln, welche in Iodlösung violette Farbe annehmen, mit Iod und Schwefelsäure intensiv blau werden, also aus sog. Amyloïd bestehen. Nach *Paulicky* geben dieselben mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt Zucker. Grössere Concretionen in der Prostata sind seltener, doch kommen bisweilen derartige sehr harte, glatte und dunkelgefärbte Steine von etwa $^1/_2$ Grm. Gewicht in grosser Menge vor. Der Kern derselben besteht aus geschichtetem Amyloïd und hinterbleibt nach dem Lösen der Steine in verdünnter Salzsäure, welche die Hauptmasse, phosphorsauren Kalk, sehr selten auch oxalsauren Kalk daraus aufnimmt.

Der **Same** (Sperma) ist als ejaculirte Flüssigkeit und als Inhalt des Vas deferens untersucht. In der Ersteren finden sich ausser den Samenfäden

noch andere morphotische Bestandtheile, nämlich die der accessorischen Drüsen und Receptacula, während im Vas deferens nur Samenfäden und vereinzelte Zellen der Hodencanälchen sowie sog. Schleimkörperchen auftreten. Im Vas deferens scheinen die Samenfäden den überwiegenden Bestandtheil des Samens zu bilden. Diese Gebilde besitzen je nach der Thierspecies bekanntlich die verschiedenartigste Gestalt. An allen Samenfäden können nach *Schweigger-Seydel* drei Abtheilungen erkannt werden: der Kopf, das Mittelstück und der Schwanz. *Kölliker's* von *Lavalette* adoptirter Ansicht zufolge gehen die Samenfäden hervor aus den Kernen der Zellen in den Samencanälchen des Hodens, während *Schweigger-Seydel* in ihnen sämmtliche Bestandtheile der Zellen erkennt, im Kopfe den Kern, im Mittelstück ein Derivat des Zellprotoplasma, im Schwanze ein Analogon der Cilien des Flimmerepithels. Die bekannte Bewegung der Samenfaden ist auffällig nur am Schwanze zu bemerken, so dass die Bewegungen des übrigen Theiles nur passiv zu sein scheinen. An den mit einer undulirenden Membran vom Schwanze bis zum Beginn des langen stäbchenförmigen Mittelstückes besetzten Samenfäden der Tritonen dürfte die Bewegungslosigkeit dieses Theiles und des Kopfes zweifellos constatirt sein. Andererseits beruht jedoch die Angabe fortgesetzter Bewegung an abgerissenen Schwänzen der Samenfäden nicht auf sicherer Beobachtung.

Die Ursache der Bewegung ist bei den Samenfäden nicht aufgeklärt. Da man indess weiss, dass die Hodenzellen mit einem contractilen Protaplasma ausgestattet sind (*Lavalette*), und da die Samenfadenbewegung viele Analogie mit der des Flimmerepithels zeigt, bei welchem die Bewegung der Cilien höchst wahrscheinlich von der des Protoplasmas im Zellenleibe ausgeht, so liegt es nahe, den Anstoss der Bewegung im Mittelstücke der Samenfäden zu suchen, welches dem Protoplasma der Hodenzelle entspricht. Die Bewegung der Samenfäden kann ausserordentlich lange dauern, unter günstigen Umständen noch mehrere Tage nach dem Tode in der Leiche, oder nachdem der Same ejaculirt ist, ja in geeigneten Flüssigkeiten, wie im Secrete des Uterus, länger als eine Woche. Saure Flüssigkeiten heben die Bewegung sogleich auf, während sie sich in schwach alkalischen lange erhält, namentlich in thierischen Secreten dieser Reaction, ebenso in Lösungen, welche 1—10 pCt. phosphorsaures, kohlensaures oder schwefelsaures Natron, schwefelsaure Magnesia, auch Chlorbarium enthalten. Ferner erhält sich die Bewegung lange in Lösungen von 1 pCt. NaCl, KaCl, NH_4Cl, Kali und Natronsalpeter. Stark alkalische Flüssigkeiten, besonders ammoniakalische, vernichten die Bewegung, desgleichen alle Säuren, destillirtes Wasser unter Quellung und Schlingenbildung an den Schwänzen, ferner Alkohol, Chloroform, Aether, Kreosot etc. und Gummilösungen, welche letzteren ebenso quellend wirken wie reines Wasser.

Nachdem *Virchow* entdeckt, dass die Cilien des Flimmerepithels, wenn sie zur Ruhe gekommen, durch schwache Alkalilösungen wieder in Bewegung versetzt werden können, bestätigte *Kölliker* dasselbe für die Samenfäden, und

da die Flimmerzellen nach den übrigen angeführten Behandlungen sich ganz so verhalten wie die Samenfäden, so scheinen die Letzteren in der That zu den einhaarigen Flimmerzellen gezählt werden zu dürfen. Für die Flimmerzellen ist festgestellt, dass sie durch sehr geringe Mengen Essigsäure, selbst durch Kohlensäure, zur Ruhe gebracht werden können, und dass sie zur Bewegung des Sauerstoffs bedürfen, so dass sie in reinem Wasserstoff ruhen, auf Luftzutritt aber wieder zu schlagen beginnen. Diese Versuche wären zum weiteren Nachweise der Analogie von Flimmer- und Samenfadenbewegung auf den Samen auszudehnen, ebenso der Versuch, die durch Spuren von Essigsäuredämpfen, durch Kohlensäure, durch ammoniakhaltige Luft zur Ruhe gebrachten Cilien mittels Kohlensäure oder Essigsäuredämpfen im letzteren Falle, durch Spuren von Ammoniakdämpfen in ersterem Falle, wieder zur Bewegung zu bringen, ein Verfahren, das bei den Flimmerzellen ausnahmslos den angegebenen Wechsel von Ruhe und Bewegung ergiebt.

Die Samenfäden scheinen der physiologisch wesentliche Theil des Samens zu sein, denn man hat dieselben in das Ei eindringen sehen, und kann behaupten, dass Samen, welcher frei von Samenfäden ist, oder dessen Samenfäden abgestorben und bewegungslos geworden sind, nicht befruchtungsfähig ist. Indess bleibt es denkbar, dass die die Zona pellucida des Eies durchbohrenden Samenfäden zugleich der Flüssigkeit, wenigstens dem nicht diffusiblen Theile ihrer Bestandtheile die Wege ins Innere des Eies bahnen.

Gegen Reagentien zeigen sich die Samenfäden sehr resistent, denn sie lösen sich nicht vollkommen in concentrirter Schwefelsäure, Salpetersäure und in Essigsäure, ebensowenig in kochender concentrirter Sodalösung. Nur die ätzenden Alkalien lösen sie in der Wärme. Auch der Fäulniss widerstehen sie lange, und nach dem Eintrocknen und Wiederaufweichen in Wasser, besser in 1 pC. Na Cl Lösung, sind sie immer noch sehr deutlich zu erkennen. Mit Wasser ausgewaschen und abgeschlämmt geben die Samenfäden aus dem Vas deferens an Kali einen Eiweissstoff ab, aber kein Mucin. Der ejaculirte Same soll dagegen an Kali eine durch überschüssige Essigsäure fällbare, dem Mucin gleichende Substanz abgeben. Demnach würde das Mucin der ejaculirten Flüssigkeit aus den accessorischen Drüsen stammen. Die Samenflüssigkeit scheint nach den Angaben der meisten Beobachter zu gerinnen oder zu gelatiniren und wird durch Wasser gefällt. Siedehitze soll das verdünnte Filtrat so wenig wie den Samen selbst coaguliren. Da aber Essigsäure darin einen im Ueberschuss löslichen Niederschlag giebt, dessen saure Lösung durch Ferrocyankalium gefällt wird, so muss die Samenflüssigkeit Eiweiss enthalten, das wahrscheinlich nur der alkalischen Reaction des Samens halber nicht oder unvollkommen coagulirt. Der Samen enthält ausser dem Eiweiss noch in Aether und in Alkohol lösliche Stoffe, welche beim Verbrennen in grosser Menge freie Phosphorsäure hinterlassen (*Fourcroy* und *Vauquelin*), so dass das Vorkommen von Protagon oder Lecithin und zwar in reichlicher Menge höchst wahrschein-

lich wird. Beim Verdunsten menschlichen Samens setzen sich lange vierseitige Prismen mit scharfen rhombischen Endflächen oder ebenso an beiden Enden geschlossene lange vierseitige Doppelpyramiden ab, welche *Robin* für phosphorsaure Magnesia, *A. Böttcher* für Eiweisskrystalle ausgiebt. Nach *Böttcher* sind diese Krystalle in kaltem Wasser löslich, unlöslich in heissem Wasser, worin sie schrumpfen. Die umgewandelten (coagulirten?) Körper quellen in Essigsäure auf. Kali, Natron, Ammoniak lösen die Krystalle, auch kalte Salpetersäure, was gegen ihre eiweissartige Natur spricht. Alkohol, Aether und Chloroform erzeugen daran keine Veränderung, Iodlösung färbt sie braun, Gerbsäure, Silbernitrat und Bleiacetat machen sie undurchsichtig. Aehnliche Krystalle sollen sich nach *Böttcher* auch bei der allmählichen Verdunstung von Hühnereiweiss bilden. Nach dem angeführten Verhalten dürften die Krystalle dem Vitellin verwandt sein.

Im menschlichen Samen fand *Vauquelin* 90 pCt. Wasser, 10 pCt. feste Stoffe, von denen nur 6 pCt. verbrennlich, 4 pCt. Aschenbestandtheile und von diesen wieder 3 pCt. phosphorsaurer Kalk waren.

Der Same des Stieres und vom Hengste ist nach *Kölliker* ärmer an Wasser (81 — 82 pCt.) und ärmer an Aschenbestandtheilen (1,6 — 2,6 pCt).

Ein Concrement aus dem Ductus ejaculatorius, das *Beckmann* untersuchte, bestand aus wohl erhaltenen, in eine organische, nur in Alkalien lösliche Substanz eingebetteten Samenfäden, incrustirt oder petrificirt durch Phosphate und Carbonate von Kalk und Magnesia.

Diese geringen Erfahrungen über die chemische Zusammensetzung des Samens enthalten kaum Andeutungen, welche mit der wichtigen Function des Secretes verknüpft werden könnten. Bei der minimalen zur Befruchtung des Eies genügenden Menge, die auf einen einzigen Samenfaden reducirt werden zu können scheint, sollte vor Allem im Samen nach Fermenten gesucht werden. Ein Ferment, das aus Mannit und Glycerin Zucker bildet, also eine nach ihrer überraschenden Wirksamkeit bisher noch in keinem Theile des Organismus gefundene Substanz nahm *Berthelot* im Hoden an. Allein die Zuckerbildung, welche er richtig beobachtete, rührt von einem Glycogengehalte des Hodens her. Es wäre wünschenswerth, das Glycogen, welches im Hundehoden gefunden worden, im Samen zu suchen.

Die Milchsecretion.

Die Milchdrüsen secerniren nur in langen Zwischenräumen und unter bestimmten Gesammtzuständen des erwachsenen weiblichen Organismus. Bei Neugeborenen beiderlei Geschlechts wird zwar aus den noch rudimentären Drüschen ein weisses Secret, die sog. Hexenmilch, abgesondert, und als seltene Ausnahme kommt auch geringe Milchabsonderung bei erwachsenen Männern und männlichen Thieren vor; im Allgemeinen ist es aber das weibliche

Geschlecht, bei welchem sich mit dem Beginne der Pubertät die Drüsen bis zur hinreichenden Grösse entwickeln, um erhebliche Mengen Milch absondern zu können. Die Drüse vergrössert sich hier mit dem Ende jeder Schwangerschaft und beginnt dann erst merklich Milch zu liefern.

Der anatomische Bau der Milchdrüsen lässt sie den Hauttalgdrüsen analog erscheinen, mit dem Unterschiede nur, dass die Drüsen nicht bis an die Oberfläche der Warze reichen, sondern zuvor in ein communicirendes System von Gängen mit contractilen Wandungen münden, welche die Ausstossung des angesammelten Secretes unter beträchtlichem Drucke ermöglichen. Diese Ausstossung erfolgt augenscheinlich unter Mitwirkung reflectorisch erregter Nerven auf Reizung (Saugen) der Warzenhaut. Weniger sicher ist die Abhängigkeit des Secretionsvorganges selbst vom Nervensysteme festgestellt, da auf Reizung der zur Drüse gehenden Nerven bisher keine Milchabsonderung und nach Durchschneidung der Intercostalnerven keine Störung derselben beobachtet werden konnte (*Eckhard*). Indess sammelt sich in der Mamma nach Unterbrechung des Saugens oder Melkens nur ein beschränktes Quantum Milch an, während bei oft und regelmässig wiederholter Anwendung dieser Reizmethoden so bedeutende Mengen entleert werden, welche an Volumen das der Drüse augenscheinlich übersteigen, dass kaum an der Mitwirkung der Nerven, analog den von den Speicheldrüsen bekannten Verhältnissen, zu zweifeln ist, falls man nicht annehmen will, dass die Ansammlung des Secretes, welche nach dem Aussetzen des Saugens stattfindet, zum Hinderniss wird für den Fortgang der Absonderung. *Aubert's* Versuche, welche Beschleunigung der Milchsecretion nach directer elektrischer Reizung der Brustdrüsen ergaben, entscheiden hierüber natürlich nicht, da die Erscheinung vermuthlich nur in der Ausstossung fertiger Milch mittelst der musculösen Drüsengänge bestand.

Am Ende der Schwangerschaft und gleich nach der Entbindung beginnt die Milchdrüse mit einer sparsamen Absonderung, deren Qualität und Quantität allmählich eine Veränderung erleidet. Die am ersten Tage nach der Entbindung aus der Warze fliessenden kleineren Flüssigkeitsmengen sind sehr fettreich, gelblich und undurchsichtig, fast wie die später abgesonderte Milch aussehend; vom zweiten bis zum vierten Tage wird die Flüssigkeit wieder etwas heller und nimmt dann später alle Charaktere der normalen Milch an. Diese Erscheinungen, wenn auch auf mehr oder minder lange Zeiträume vertheilt, wiederholen sich bei allen Thieren. Die erste Absonderung wird im Gegensatze zur fertigen Milch als Colostrum bezeichnet.

Das Colostrum wird nach Reizung der Brustwarzen schon etwa vier Wochen vor der Geburt abgesondert. Das etwas schleimige, trübe, seifenwasserähnliche Secret besitzt meist eine gelbliche Farbe und enthält morphotische und chemische Bestandtheile, welche in der wahren Milch entweder ganz fehlen oder doch sehr zurücktreten. Mikroskopisch erkennt man darin neben Fettkügelchen die Colostrumkörperchen, Klümpchen von 0,0067—

0,025''' Durchmesser mit Fetttröpfchen verschiedener Grösse gefüllt. Membranen besitzen dieselben nicht, und nur sehr selten gelingt es, einen Kern darin zu entdecken. Nach den wichtigen Angaben von *Stricker* und *Schwarz* sind die Colostrumkörperchen zu den Zellen zu rechnen, da sie auf dem heizbaren Objecttische bei 40° sehr deutlich amöboïde Bewegungen zeigen, wie man am besten bei der Untersuchung des zwei Tage nach der Geburt abgesonderten fettarmen Drüsensaftes beobachtet. Obwohl die Bewegungen nur träge sind, vermögen sie doch Ortsveränderungen der Körperchen, die mannigfaltigsten Veränderungen der Form, hin und wieder auch mit Rückkehr zur Kugelgestalt und vollkommene Abschnürungen zu erzeugen. Die verschiedene Grösse der Colostrumkörperchen erklärt sich demnach einfach aus der vielleicht schon in den Drüsengängen stattgehabten Theilung der ursprünglich ausgestossenen Zellen. Durch die Bewegungen können Fetttröpfchen aus dem Centrum der Körperchen an die Oberfläche gelangen und endlich ausgestossen werden, ja *Stricker* sah, dass kleine fettfreie, mit träger Bewegung begabte, zuweilen auch fetthaltige und theils feingranulirte, theils ganz homogene, Andeutungen von einem Kerne zeigende Körperchen direct durch Abschnürung aus den grösseren Colostrumkörperchen hervorgingen. Diese noch in dem fertigen Secrete verlaufenden Vorgänge an den Elementarorganismen wird man mit Recht auch in der Drüse erwarten dürfen, und da wir wissen, dass dieselbe während der Lactation Zellen vom Baue der Colostrumkörperchen enthält, so wird die Vorstellung, welche in den Drüsenzellen der Mamma eine Fettbildung oder Fettinfiltration, begleitet von der Abstossung ganzer oder getheilter Zellen, annimmt, hinsichtlich der Absonderungsweise der Milchkügelchen wohl das Richtige treffen, und die Milchsecretion würde hierin mit der allgemein angenommenen Secretionsweise der Hauttalgdrüsen übereinstimmen: sie würde eine wahre Production von metamorphosirten Zellen sein. Da nach dem Uebergange vom Colostrum zur gewöhnlichen Milch immer noch vereinzelte Colostrumkörperchen zu finden sind, bei unterbrochener Melkung und in vielen Krankheiten dieselben auch in nicht unbeträchtlicher Menge wieder auftreten können, so sind die für das Colostrum gemachten Annahmen unbedenklich auf die Absonderung während der ganzen Lactation auszudehnen, nur mit der Erweiterung, dass bei der späteren reichlichen Milchbereitung die Processe, welche erst durch künstliche Erwärmung des Colostrums forterhalten werden können, schneller und bereits in der Drüse verlaufen, so dass im Wesentlichen Fettkügelchen als einziger morphotischer Rest entleert werden. Diese Anschauung leuchtet um so mehr ein, als sich auch die chemische Beschaffenheit der abgesonderten F l ü s s i g k e i t nach dem Schwinden der Colostrumkörperchen wesentlich ändert, indem nämlich statt des ursprünglichen coagulirbaren Eiweisses nun fast ausschliesslich in Alkali gelöstes Albuminat (Caseïn) abgesondert wird.

Das Colostrum der Frauen wie der Thiere gerinnt ganz im Gegensatze

zur Milch durch Sieden und scheint nur Spuren von Alkalialbuminat zu enthalten. In den ersten Tagen pflegt es ziemlich stark gelb gefärbt zu sein und dann nicht selten vereinzelte rothe Blutkörperchen zu enthalten. Die Reaction ist immer deutlich alkalisch, wird aber beim Stehen leicht sauer. Zum Sieden erhitzt setzt die frische alkalische Flüssigkeit viel Gerinnsel ab, von welchen eine trübe Flüssigkeit nur langsam filtrirt, die auf mässigen Essigsäurezusatz noch einen Niederschlag ausgefällten Albuminates giebt. Die so erhaltenen Caseïnmengen geben indess eine falsche Vorstellung von dem wirklichen Caseïngehalte des Colostrums, da die Lösung beim Sieden unter Erhaltung ihrer ursprünglich alkalischen Reaction, wie alle nicht sauren Albuminlösungen, stärker alkalisch wird und einen Antheil des Albumins in Kalialbuminat (Caseïn) verwandelt liefern muss, so dass dasselbe zu finden ist, selbst wenn es gar nicht darin präexistirte. Zur Entscheidung der physiologisch wichtigen Frage, ob und wann das Colostrum gar kein Caseïn enthalte, ist nur die vorsichtige Ausfällung desselben mit Säuren (s. unten) aus dem frischen Secrete brauchbar. Nach den Angaben von *Clemm* enthält das Colostrum des Weibes 4 Wochen vor der Entbindung 85,19—94,5 pCt. Wasser, 2,98—6,9 pCt. Albumin (gar kein Caseïn), 0,707—4,13 pCt. Fett, 1,727—3,945 pCt. Milchzucker und 0,441—0,443 pCt. Salze. Im ersten Beginne der Lactation sondert demnach die Brustdrüse sehr verschiedenartige Secrete ab. 17 Tage und 9 Tage vor der Geburt wird nach den Analysen desselben Forschers die Zusammensetzung des Secretes constanter. Der Wassergehalt beträgt zu dieser Zeit 85,1—85,8 pCt., der des Albumins 7,4—8 pCt., die Butter 2,3—3 pCt., der Milchzucker 3,6—4,3 pCt., die Salze 4,4—5,4 pCt. Zwei Tage nach der Geburt beträgt das Wasser 86,7 pCt., das Albumin ist nur noch in kleinen Mengen vorhanden, dafür aber Caseïn 2,182 pCt., das Fett 4,863 pCt., der Zucker 6,099 pCt. Von den Salzen des Colostrums sind etwa $^{3}/_{4}$ in Wasser löslich, $^{1}/_{4}$ unlöslich; unter den Ersteren überwiegt das Ka das Na. Das Colostrum der Eselinn enthält 14—8 Tage vor der Geburt neben Albumin auch Caseïn und nur Spuren von Zucker (*Simon*).

Die Milch ist, wie das Blut, keine homogene Flüssigkeit, sondern eine Emulsion, welche ihr weisses Ansehen und die Undurchsichtigkeit grossen Mengen suspendirter, kleiner, glänzender Körperchen verdankt. Die Milchkügelchen sind von sehr verschiedenen Grössen, die kleinsten unmessbar, die grössten im Durchmesser 0,025 Mm., und bestehen aus Fetten nebst einer eiweisshaltigen Hülle. Das selbst mikroskopisch noch staubförmig feinvertheilt erscheinende Fett ist in der Milch kaum vorhanden. Vom Chylus ist ein Tropfen Milch deshalb durch das Mikroskop zu unterscheiden. Dass die Kügelchen von einer Hülle umkleidet seien, geht aus ihrem Widerstreben, sich zu grösseren Tropfen zu vereinigen, hervor, während die Methoden, welche das Zusammenfliessen bewirken, zugleich die Beschaffenheit der Umhüllungsmasse kennen lehren. Schüttelt man die Milch mit Aether, so nimmt derselbe nur

wenig Fett auf, und die sich in der Ruhe wieder absetzende Flüssigkeit ist so weiss und fast so reich an Milchkügelchen wie zuvor. Zusatz eines gleichen Volumens mässig starker Natronlauge zur Milch bewirkt dagegen Lösung der Milchkügelchenmembranen, so dass jetzt nach dem Schütteln mit Aether alles Fett in ätherische Lösung geht. In ähnlicher Weise löst überschüssige Essigsäure die Haptogenmembranen. Aus diesem Verhalten schliesst man auf die Zusammensetzung der Membranen aus Eiweiss, gewöhnlich auf Caseïn, ohne jedoch Beweise für das Letztere anführen zu können. *Millon* und *Commaille* behaupten, durch Verdünnen der frischen Milch mit 4 Theilen Wasser einen Theil der Milchkügelchen auf Filtern zurückhalten zu können, so dass nach der Extraction des Fettes mit Aether der die Umhüllungen bildende Eiweissstoff isolirt erhalten werde. Aus den Analysen des Körpers geht allerdings seine Uebereinstimmung mit dem Eiweiss hervor, keineswegs aber die mit dem Caseïn, worüber eben die Elementaranalyse der in der procentischen Zusammensetzung unter sich übereinstimmenden Eiweissstoffe überhaupt keinen Aufschluss geben kann. Da die Löslichkeit der Milchkügelchenhüllen in Essigsäure und Alkalien ebenfalls eine allgemeine Eigenschaft aller Eiweissstoffe ist, so liegen bis heute gar keine Thatsachen vor, welche eine Auswahl unter denselben für diesen Zweck erlaubten. Die gewöhnliche Annahme des Vorkommens von Caseïn in Gestalt von Membranen auf den Milchkügelchen ist übrigens nicht einmal wahrscheinlich, denn wir wissen, dass keine Eiweisslösung weniger geeignet ist, Fett zu emulgiren, als eine von überschüssigem Alkali freie Kalialbuminatlösung, dass also gerade diese der Milchalbuminat- oder Caseïnlösung ähnlichste Flüssigkeit die geringste Neigung zeigt, Haptogenmembranen auf Fetttröpfchen zu bilden. Bei der Entstehung der Milchkügelchen aus Colostrumkörperchen oder aus den oberflächlichsten Zellen des Drüsenepithels wird es viel wahrscheinlicher, dass die Haptogenmembranen Nichts seien, als Reste des Zellprotoplasma, das den fertig ausgestossenen Fettkügelchen nothwendig anhaften muss, so lange es nicht durch irgend ein Mittel gelöst worden. Indess fehlen im Augenblicke Methoden, die Frage zu entscheiden.

Die Milchkügelchen werden, wie bekannt, auch durch mechanische Gewalt, durch Schlagen und Rühren (Buttern), der Umhüllungen beraubt und zu grösseren Fettklumpen (Butter) zusammengetrieben, ein Verfahren, das jedoch nur die grösseren Kügelchen beeinflusst, nicht die kleineren, welche in der Buttermilch zurückbleibend derselben das milchweisse Ansehen bewahren.

Beim Stehen der Milch steigen die grösseren Kügelchen an die Oberfläche und bilden dort den Rahm, der in den obersten Schichten die grössten, nach der Tiefe hin immer kleinere Elemente enthält, eine Erscheinung, die offenbar auf dem verschiedenen specifischen Gewichte der Kügelchen beruht, bedingt durch die ungleiche Vertheilung des spec. leichten Fettes auf die spec.

schwereren Eiweissmembranen, deren Gewicht in den grossen Tröpfchen relativ zum Fette ein geringeres sein muss, als in den kleinen.

Die **Milchfette** können vollkommen und unverändert nur aus der Milch selbst gewonnen werden nach dem Lösen der Membranen in Alkalien, durch Extraction mit Aether, dagegen nicht aus der Butter, weil dieselbe nicht alle Milchfette enthält, und weil sie ausserdem nach den in den meisten Ländern üblichen Methoden aus zersetzter, gesäuerter Milch bereitet, nothwendig schon Zersetzungsproducte einschliessen muss. Da in der Buttermilch immer freie Buttersäure enthalten ist, so ist die Butter selbst, falls sie nicht sehr sorgfältig ausgewaschen wurde, von saurer Reaction. Sie enthält ferner Beimengungen (käufliche, gute Kuhbutter noch $^1/_6$ Gew.-Th. Buttermilch und Butterkügelchen), welche bei günstiger Temperatur sehr schnell Zersetzungen erzeugen, in Folge deren die neutrale Butter wieder sauer wird von freien Fettsäuren. Erhitzen auf 100° C., auch Zusatz von Kochsalz hebt die leichte Zersetzlichkeit auf, wahrscheinlich durch Zerstörung fermentartig wirkender, aus der gesäuerten Milch stammender Stoffe. Die aus frischer Milch mit Aether extrahirte Butter scheint in weit geringerem Grade zersetzlich zu sein, als gewöhnliche Butter.

Trotz der Wichtigkeit, welche die Milchfette als Nahrungsmittel besitzen, sind dieselben bisher nie genauer untersucht worden, denn unsere ganze Kenntniss darüber beschränkt sich auf die der käuflichen Kuhbutter. So wenig es bekannt ist, ob die Milchfette der Thiere, besonders gegenüber denen der Frauenmilch, wesentliche Verschiedenheiten aufweisen, ebenso wenig weiss man, ob die Butterfette schon in der frischen Milch vorhanden sind. Falls man der allgemeinen Annahme trauen dürfte, dass die in der Butter gefundenen Triglyceride einiger flüchtiger Fettsäuern, der Buttersäure, Capronsäure und Caprylsäure, in der Milch präexistiren, würde daraus der wichtige Schluss zu ziehen sein, dass in der Milchdrüse Fette gebildet werden, welche andere Organe des Thierkörpers nicht enthalten und produciren. In der Butter sind ferner die Glyceride der Caprinsäure und der Myristinsäure gefunden. Diese sog. specifischen Butterfette betragen 2 pCt. der Butter, 68 pCt. bestehen aus Palmitin und Stearin, 30 pCt. aus Elaïn. Mit Ausnahme der Myristinsäure ($C_{28} H_{28} O_4$) sind die Fettsäuren der specifischen Butterfette gerade diejenigen, welche sich durch Zersetzungen beim Ranzigwerden vieler thierischer und pflanzlicher Fette erst bilden und denselben theilweise den unangenehmen Geruch ertheilen. Die Capronsäure ($C_{12} H_{12} O_4$) besitzt, wie die Caprylsäure ($C_{16} H_{16} O_4$), den bekannten Schweissgeruch, die Caprinsäure oder Butylsäure ($C_{20} H_{20} O_4$) den unverkennbaren Bocksgeruch, die Buttersäure ($C_8 H_8 O_4$) ganz den der ranzigen Butter. Sehr frische und gute käufliche Bntter besitzt diesen Geruch zwar nicht, entwickelt ihn aber nach der Verseifung, beim Ausscheiden der freien Fettsäuren; an dem durch Aether aus frisch gemolkener Milch erhaltenen Fette bemerkt man

bei gleichem Verfahren den unangenehmen Geruch nicht, sondern beim Zerlegen der Seife kommt der angenehm süssliche Geruch der Milch sehr deutlich zum Vorschein.

Die Entstehung der Milchfette wird kaum ausserhalb der Milchdrüse gesucht werden dürfen, da wir in ihrem Epithel alle Stadien der Verfettung von der Membrana propria nach dem Drüsencanale vorgehend verfolgen können (*Henle*). Allein es kann fraglich sein, ob die Fette der Drüse nicht als Seifen zugetragen werden, so dass der secretorische Apparat nur die Synthese der Fettsäuren zu Glyceriden vorzunehmen hätte.

In letzter Instanz bildet sich das mit der Milch abgesonderte Fett aus der Nahrung und zwar, wie es die unter *Pflüger's* Leitung ausgeführten Untersuchungen von *Ssubotin* und *Kemmerich* fast mit Gewissheit vermuthen lassen, aus dem Eiweiss der Fleischnahrung. Die relative und absolute Fettmenge, welche eine Hündin entleert, steigt bei Fleischnahrung bis zum Maximum und fällt bis zum gänzlichen Schwinden bei einer vorzugsweise aus Speck bestehenden Fütterung. In ersterem Falle enthält die Milch einer 17,5 Kgrms. schweren, mit 1100 Grms. ausgekochtem, ausgepresstem und möglichst entfetteten Fleische gefütterten Hündin im Mittel 8,5 pCt., ja selbst 9 und 10 pCt. Fett, also mehr, als die Milch gemästeter Herbivoren, deren Fettprocente 8,4 nicht übersteigen. In *Kemmerich's* Versuchen sonderte die Hündin in 22 Tagen 486,6 Grms. Milchfette aus, d. i. 136 Grms. mehr, als sie, sehr hoch veranschlagt, genossen hatte. Das während der 22 Tage genossene Fleisch enthielt nämlich nur 350,6 Grms. Aetherextract, welches bei der mageren Beschaffenheit des Fleisches kaum zur Hälfte aus Fett bestehen konnte, zur anderen Hälfte mindestens Protagon sein musste. Gegen diese Resultate liesse sich nur der Einwand erheben, dass die Hündin innerhalb der Versuchszeit von eigenem Körperfette zur Milchfettabsonderung hergegeben, ein Umstand, der indess wenig wahrscheinlich ist, weil das Thier zugleich um etwa 1 Krgm. an Gewicht zunahm.

Der Buttergehalt der Frauenmilch beträgt zwischen 2,5—7,6 pCt. durchschnittlich selten mehr als 3,5 pCt., so dass bei einer täglichen Absonderung von 1350 Grms. Milch aus beiden Brüsten, wie sie *Lamperrière* nach Bestimmungen mittelst eines Saugapparats, wohl etwas über das Können des Säuglings hinausgehend, schätzte, 15,7 Grms. Fett von der Mutter im Tage geliefert würden. Der Fettgehalt pflegt in den ersten 5 Tagen nach der Entbindung am geringsten zu sein, vom 5. bis zum 15. Tage zu steigen, in späterer Zeit wieder etwas zu sinken und dann monatelang constant zu bleiben. Schwängerung während dieser Zeit steigert den Fettgehalt meist wieder, vom Beginn des dritten Schwangerschaftsmonats gerechnet. Endlich ist die procentische Fettmenge, namentlich bei Thieren, auch abhängig von der Häufigkeit der Entleerung der Drüse und von der Tageszeit. Nach vierstündiger Ansammlung übertreffen die zuletzt gemolkenen Antheile die ersten im Fett-

gehalte um das zehnfache. Da sich ähnliche, wenn auch nicht gleich erhebliche Unterschiede in der Frauenmilch zeigen, so wird die gewöhnliche Annahme, dass in der geruhten Drüse die angesammelte Milch nach den oberen (tieferen) Theilen hin Rahm absetze, sehr unwahrscheinlich. Bei Thieren pflegt die Abends gemolkene Milch doppelt so fettreich zu sein, als die Morgenmilch.

Die Eiweisskörper der Milch. Nichts charakterisirt den Uebergang der Colostrumsecretion zur wahren Lactation schärfer, als das Schwinden des gerinnbaren Eiweisses und das Auftreten des sog. Caseïns an seiner Stelle. Keine andere thierische Flüssigkeit besitzt diese merkwürdige Eiweisslösung, wie die Milch, denn wenn auch in keinem eiweisshaltigen Safte oder Gewebe das Kalialbuminat fehlt, so tritt es doch immer gegen die Quantität des gerinnbaren Albumins zurück; umgekehrt in der Milch, die nur Spuren von Albumin enthält. Frische Milch reagirt meist alkalisch, wenigstens wenn sie frisch abgesondert, die Drüse zuvor entleert worden und das ausfliessende Secret nicht in der Drüse stagnirt hatte. Andernfalls kann freilich schon saure Milch aus der Warze kommen, eine Erscheinung, welche kaum andere Ursachen haben dürfte, als die bekannte Säuerung des Speichels, z. B. wenn er in den Ausführungsgängen der Drüsen zurückgehalten wird. (Vgl. S. 6.) Welche Reaction die Milch aber auch zeigen möge, ja selbst nach dem Versetzen mit Säuren bis zur gerade kenntlichen sauren Reaction, wird man sie nie durch Sieden gerinnen sehen, trotz ihres sehr beträchtlichen Gehaltes an Eiweissstoffen. Stärker angesäuert setzt sie dagegen schon in der Kälte fast alles Eiweiss in weissen Flocken ab unter Scheidung in Käse und Molke.

Die frühere Annahme eines besonderen Eiweissstoffes, des Caseïns, in der Milch, muss aufgegeben werden, seit sämmtliche Eiweissreactionen der Milch an den künstlichen Lösungen der Alkalialbuminate nachgewiesen worden sind, und seitdem man geringe Mengen dieser Stoffe ausserhalb des Brustsecretes in allen eiweisshaltigen thierischen Flüssigkeiten gefunden.

Alle dem Caseïn als specifisch zugeschriebenen Reactionen erscheinen sehr einfach und verständlich, wenn man berücksichtigt, dass die Milch eine Lösung von Kalialbuminat, phosphorsaurem Kali und einer Anzahl durch Gährung freie Säure liefernder Stoffe (Milchzucker, Butter) enthält. Das Verhalten des Kalialbuminats (Vgl. S. 175 u. 176) wird nämlich durch die Gegenwart der Alkaliphosphate wesentlich geändert (Vgl. S. 277). Das reine Albuminat wird, wenn es keinen Ueberschuss von Alkali oder kohlensaurem Alkali enthält, nicht nur durch die kleinste Menge Essigsäure oder Milchsäure, sondern auch durch CO_2 gefällt; ist aber Alkaliphosphat zugleich in der Lösung, so erzeugt CO_2 überhaupt keine Ausscheidung und Essigsäure nicht eher, als bis die Flüssigkeit schon stark sauer reagirt, nämlich nach der Umwandlung des ganzen Phosphates in das saure Salz im Momente, wo gerade ein Ueberschuss von Essigsäure vorhanden ist. Hat man dagegen gerade so viel Essigsäure zugesetzt, dass die saure Reaction noch nicht von freier Säure,

sondern von saurem phosphorsaurem Kali bedingt wird, so hängt das weitere Verhalten der Lösung ganz von der Menge dieses Salzes ab.

Bei dem procentischen und relativen Gehalte des künstlichen Lösungsgemisches an Albuminat und Phosphat, wie er in der Milch vorkommt, kann die Flüssigkeit schon sehr deutlich sauer reagiren, und doch weder durch Kochen noch durch Kohlensäure fällbar sein. Setzt man dann etwas mehr Säure zu, so scheidet sich das Albuminat beim Sieden nicht durch CO_2 aus. In diesem Falle erfolgt die Ausscheidung in der Hitze dadurch, dass bereits viel saures Phosphat vorhanden ist, während die Nichtfällbarkeit durch CO_2 bedingt wird durch noch vorhandene Reste des gewöhnlichen $2NaO, HO, PO_5$. Wird endlich auch dieser in das saure Salz umgewandelt, so dass nur Kalialbuminat und saures Phosphat in Lösung bleiben, so gerinnt die Lösung natürlich beim Kochen vollständig, und CO_2 giebt schon in der Kälte einen Niederschlag. Je nach der Menge der entstandenen sauren phosphorsauren Salze erfolgt endlich auch die Ausscheidung in der Wärme bei sehr verschiedenen Temperaturen, so dass schon zwischen 20°, 30° und 40° C. Eiweissausscheidungen oder sog. Caseïngerinnungen entstehen können. Die gleiche Stufenleiter der Fällbarkeit kann nun auch die Milch zeigen, und da in ihr durch allmähliche Zersetzung oder Gährung aus vorher neutralen Stoffen freie Säure (Milchsäure) entsteht, so kann sie ohne irgendwelche Säure z u s ä t z e, durch blosses Aufbewahren in Temperaturen über 15° C., alle die genannten Eigenschaften des *Rollett*'schen Lösungsgemisches aus Kalialbuminat und phosphorsaurem Kali annehmen. Durch Auflösen von Milchzucker in dem Letzteren kann man ausserdem eine klare Flüssigkeit erhalten, die nach dem Versetzen mit Spuren eines Milchsäurebildenden Fermentes (in zersetztem Käse z. B.) sich genau so verhält, wie die Milch.

Frische, gute Milch wird weder durch Kochen noch durch Einleiten von Kohlensäure gefällt. Nach der Säuerung (durch Zersetzung) tritt zunächst ein Zustand ein, in welchem CO_2 zwar noch keine Fällung erzeugt, wo aber die mit CO_2 gesättigte Milch durch nachheriges Erhitzen coagulirt. In einem weiteren Stadium der Säuerung ist das Verhalten beim Sieden ebenso ohne vorheriges Durchleiten von CO_2, später erzeugt CO_2 schon in der Kälte Fällung, und endlich gerinnt die Milch ohne Kochen und ohne Kohlensäureanwendung, wie man sagt, spontan (*Hoppe-Seyler*). Im Sommer erfolgt die allmähliche Veränderung der Milch, wie Jedermann weiss, schneller als in der Kälte, und wenn man die Säuerung und Gerinnung verhindern oder verlangsamen will, so pflegt man die frische Milch einmal zum Sieden zu erhitzen. Beim Kochen der Milch scheidet sich auf der Oberfläche eine unlösliche Haut von Caseïn ab, deren Entstehung nur auf Verdunstung, nicht auf der Mitwirkung des atmosphärischen Sauerstoffs beruht, da sie sich auch beim Destilliren der Milch in O-freien Gasen bildet. Wahrscheinlich verdunstet das Wasser der Milch an der Oberfläche schneller, als die Diffusion desselben von der Tiefe her erfolgen kann.

Ausser dem Kalialbuminat enthält jede Milch noch kleine Mengen von gewöhnlichem Albumin. Dieselben werden nachgewiesen, indem man aus der 20fach mit Wasser verdünnten Milch unter tropfenweisem Zusatz von Essigsäure erst einen Theil des Albuminats in Flocken ausfällt, dann den Rest durch Kohlensäure vollkommen niederschlägt, und die von dem Käse (Caseïn und Fett) klar abfiltrirende saure Flüssigkeit zum Sieden erhitzt (*Hoppe-Seyler*). Auf diese Weise erhält man aus jeder Milch einen in der Hitze gerinnenden Eiweisskörper, der ihrem ursprünglichen Gehalte an Serumalbumin entspricht, aus der Frauenmilch etwa 0,4 pCt., aus der Kuhmilch bis 1 pCt., am meisten aus dem Colostrum oder aus der ersten im Uebergange zur wirklichen Milchsecretion abgesonderten Milch. Die Milch der Fleischfresser soll vorzugsweise Albumin enthalten. Da die Milch in Krankheiten häufig albuminhaltig wird, so kann es fraglich sein, ob das Coagulum, welches sie im Zustande der Säuerung beim Kochen absetzt, aus Albumin oder aus Caseïn stammt. Eine Probe solcher Milch mit soviel gewöhnlichem phosphorsaurem Natron versetzt, dass die Reaction gerade noch sauer bleibt, darf dann in der Hitze nicht auffallend coaguliren, wenn sie wenig Albumin enthält. Krankhafte Kuhmilch setzt zuweilen bald nach dem Melken ein zähes, fadiges Coagulum ab, sowohl bei alkalischer, wie bei saurer Reaction. Dasselbe scheint aus Fibrin zu bestehen und von einem pathologischen Transsudationsvorgange aus dem Blute in den Euter herzurühren.

Bei vollständiger Coagulation des Caseïns umschliesst dasselbe fast sämmtliche Fettkügelchen, so dass die Scheidung der Milch in Käse und Molke erfolgt. Für industrielle Zwecke wird diese Scheidung unter Mitwirkung der Labmagenschleimhaut des Schafes vorgenommen, und man hat es lange als eine Eigenthümlichkeit des Caseïns betrachtet, durch das sog. Lab gefällt zu werden. Schon die Versuche von *F. Simon* lehrten, dass die Käsebildung durch Lab bei Temperaturen von 37—43° C. immer gleichzeitig mit der Säuerung erfolgt, so dass die Caseïnausscheidung mit Recht der secundären Wirkung der entstandenen Milchsäure zugeschrieben werden konnte. Die Widersprüche von *Selmi* und *Heintz* gegen diese Annahme, welche sich auf die Coagulation der mit Lab versetzten, schwach alkalischen oder äusserst schwach sauren Milch zwischen 50 und 62° C. stützen, sind ohne Gewicht, weil bei den Versuchen nur partielle Ausscheidung des Caseïns erzielt wurde, die aber durch die geringsten Säurespuren bei so hoher Temperatur immer erfolgt, und dann unter Zurückschlagen in die alkalische Reaction.

Das massenhafte Vorkommen des Kalialbuminats in der Milch, und die Bildung dieses Körpers in einer Drüse, welche mit dem Blute nur wenig davon empfängt, muss zu der Frage führen, ob derselbe dort nur vom Blute abgelagert und dann ausgeschieden werde, oder ob seine Bildung aus gewöhnlichem Serumalbumin erst in der Drüse stattfinde. Die Kenntniss der procentischen und der absoluten Menge des im Tage abgesonderten Caseïns bietet

für diese Frage keine andern Anhaltspuncte, als die, dass die Caseïnmengen nur in weiten Grenzen abhängig sind von der Ernährung. Die Frauenmilch enthält im Mittel 3—3,5, höchstens 4 pCt. Caseïn, so dass die ganze physiologische, vorzugsweise von der Ernährung abhängige Schwankung 1 pCt. nicht erreicht. Steigerung findet besonders durch Fleischkost statt. Die Milch mit Fleisch gefütterter Hunde enthält im Mittel 4,5 pCt. Caseïn neben 2,8 pCt. Albumin.

Andere Umstände, welche die Caseïnprocente beeinflussen, sind: Die Tageszeit, die Haufigkeit der Entleerung der Brustdrüse und die allgemeine Körperconstitution. So enthält die Morgenmilch der Kuh 0,4 pCt. weniger Caseïn, als die Abendmilch, die Frauenmilch und die Kuhmilch nach öfterer Entleerung mehr Caseïn, als bei seltener; bei brünetten und lebhaften, starken Frauen soll der Caseïngehalt (= 2,9 pCt.) geringer sein, als bei schlaffen Blondinen (= 3,9 pCt.). Den letzteren Angaben von *Becquerel* und *Vernois* stehen indess die von *L'héritier* entgegen. Schwängerung während der Lactation soll den Caseïngehalt um ¼ pCt. herabdrücken können.

S. 180 wurde erwähnt, dass der Eiweisskörper im Kalialbuminat nur das halbe Aequivalent des coagulablen Eiweisses besitze, so dass derselbe vermuthlich aus dem Letzteren durch Spaltung hervorgehen könne. Künstlich wird dies erreicht durch Behandlung des Albumins mit kaustischen Alkalien, und *J. C. Lehmann* zeigte, dass auch in neutralen oder kohlensaures Alkali enthaltenden Albuminlösungen die Albuminat- oder Caseïnbildung erfolge, wenn Fermente darauf in der Wärme einwirken. Nach einer älteren Angabe von *Hoffmann* ist in der Dünndarmschleimhaut ein solches Ferment enthalten, nach *Lehmann* in geringerer Menge auch im Speichel, im neutralisirten Magensafte, vielleicht auch im Eierweiss. Es wäre wünschenswerth die bisher garnicht chemisch untersuchte Brustdrüse oder die Milch selbst auf die Gegenwart dieses Fermentes zu prüfen, da man beim allmählichen Reifen der Drüse das Schwinden des Colostrumalbumins und das Ueberwiegen des Milchalbuminats thatsächlich beobachtet.

Das Milchserum. Die zu Heilzwecken, und auch als Abfall von der Käsebereitung dargestellten Molken pflegen noch Albumin und Caseïn zu enthalten, also kein wahres Milchserum zu sein. Durch Kochen der sauren Flüssigkeit scheidet sich der letzte Rest der Milcheiweissstoffe als sog. Zieger aus. Um reines Milchserum zu erhalten kann nur das vorhin angeführte *Hoppe*'sche Verfahren benutzt werden, welches die Entfernung des Caseïns und des Fettes, ohne Beseitigung des Albumins gestattet. Wird auch das Letztere noch durch Erhitzen ausgeschieden, so hat man es nicht mehr mit Milchserum, sondern mit einem Milchextracte zu thun. Dasselbe soll nach *Millon* und *Commaille* noch einen uncoagulabelen Eiweisskörper, das Lactoproteïn enthalten, welches von Salpetersäure und Sublimat nicht gefällt wird, von Alkohol und salpetersaurem Quecksilberoxyd aber niedergeschlagen wird. Der von diesen Forschern nach Wägungen zu 0,2 pCt. in der Milch bestimmte und analysirte Körper bestand zweifellos zum grössten Theile aus Caseïn und Albumin, wo-

mit indess nicht geleugnet sein soll, dass er nach den angegebenen Reactionen nicht vielleicht mit einem peptonartigen Körper verunreinigt war.

Das Milchextract ist eine Lösung von Zucker und Salzen in Wasser.

Der **Milchzucker.** $C_{24} H_{22} O_{22} + 2 HO$ kommt ausschliesslich und als einziger Zucker, in der Milch aller Thiere vor. Abgesehen von einer zweifelhaften Angabe, dass Milchzucker in bebrüteten Hühnereiern auftrete (*Winkler*), wurde derselbe bisher in allen thierischen oder pflanzlichen Theilen vergeblich gesucht; er muss also ein in der Brustdrüse gebildetes Product sein. Nach dem Abdampfen der Molken krystallisirt der Milchzucker meist in ziemlich grossen, sehr harten, und noch unreinen Krystallen aus. Durch Umkrystallisiren aus heisser wässriger Lösung gereinigt, bildet der Milchzucker glänzend weisse, achtseitige, rhombische Prismen, die oben und unten durch schräge Endflächen geschlossen sind. Je 4 Seiten der Prismen sind immer stärker ausgebildet, als die übrigen 4 dazwischen liegenden schmäleren Flächen. Die Krystalle zeigen ausgeprägte Hemiedrie.


Milchzucker.

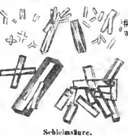
Der Milchzucker ist ganz unlöslich in absolutem Alkohol oder Aether, und löst sich auch nur langsam in Wasser auf (in 6 Th. kaltem, $2^1/_2$ Th. heissem). Die Lösungen schmecken sehr schwach süss, und zeigen rechtsseitige Circumpolarisation, für das gelbe Licht der Spectrallinie (α) I $= 58,2^0$.

Wässrige reine Milchzuckerlösungen zersetzen sich nicht, der Verunreinigung durch staubige Luft ausgesetzt werden sie aber bald sauer. Mit ätzenden Alkalien versetzt bräunen sie sich an der Luft, besonders beim Erwärmen. Ausserdem zeigt der Milchzucker alle Reactionen des Traubenzuckers, mit Ausnahme der alkoholischen Gährung in Berührung mit Hefe. Metalloxyde werden durch Milchzucker leichter und schon bei niederer Temperatur reducirt, als durch Traubenzucker, ja eine Lösung von möglichst kalifreiem frisch gefälltem Kupferoxydhydrat in Milchzucker scheidet nach einigem Stehen in Zimmertemperatur rothes Kupferoxydul aus. Ueber Schwefelsäure im Vacuum rasch getrocknet hinterlässt die Milchzuckerkupferlösung schön blaue Krystalle der Kupferverbindung des Zuckers.

Durch längeres Kochen mit verdünnter Schwefelsäure verwandelt sich der Milchzucker in eine andere ebenfalls rechtsdrehende Zuckerart (spec. Drehung für (α) I $= + 83,3^0$), die Lactose oder Galactose $C_{12} H_{12} O_{12}$ welche vom Traubenzucker verschieden ist, namentlich sehr leicht krystallisirt in sechseckigen Blättchen oder in kleinen aus Nadeln gebildeten Warzen, und welche mit Hefe Alkoholgährung giebt. Allen Fällen von Alkoholgährung in milchzuckerhaltigen Flüssigkeiten geht wahrscheinlich die Bildung der Galac-

tose voraus, so bei der noch wenig bekannten Kumissbereitung, bei der öfter beobachteten Alkoholgährung des Milchzuckers mit grossen Mengen von Hefe, und bei der geringen, aber sicher erwiesenen Alkoholbildung während der Milchsäuregährung.

Mit Salpetersäure oxydirt liefert der Milchzucker wie alle Zucker schliesslich Oxalsäure, allein es treten zuvor Säuren auf, die der Milchzuckeroxydation eigenthümlich sind: die Schleimsäure, die Weinsäure und die Traubensäure. Die Schleimsäure $C_{12}\ H_{10}\ O_{16}$ kann zur Erkennung des Milchzuckers dienen, indem man denselben mit wenig Salpetersäure kurze Zeit kocht und abdampft, worauf die Säure als weisses sandiges Krystallpulver zurückbleibt. Die Krystalle besitzen einige Aehnlichkeit mit denen des Kreatins.


Schleimsäure.

Sehr leicht geht der Milchzucker durch Fermente in Milchsäure über, besonders dann, wenn die Lösung, wie in der Milch, den geeigneten Boden bietet für die Entwicklung des Fermentes. Bedingungen für den Fortgang der Milchsäuregährung ist ausserdem die Bindung der entstandenen Säure an eine Base, was durch Zusetzen von Kreide oder kohlensaurem Zinkoxyd leicht erreicht wird. Das Milchsäureferment besteht, wie *Pasteur* gefunden, aus kleinen facettförmigen, isolirten oder zu Haufen vereinigten Organismen, die weit kleiner sind als Hefezellen. Ausser diesen Gebilden findet man in den Milchsäuregährungsgemischen auch kleine, gegliederte, sehr kurze Körperchen und noch manche andere nicht auf die Beschreibungen *Pasteur's* passende niedere Organismen. Vielleicht ist der durch die mikroskopischen Organismen erzeugte Zersetzungsprocess der Milch nur deshalb so complicirt und oft wechselnd, weil die Organismen sehr verschiedenartig sein können. Immer entstehen neben der Milchsäure auch etwas Mannit, Alkohol und Kohlensäure, sowie Buttersäure, die sich secundär aus der Milchsäure unter Wasserstoffentwicklung abspaltet. Die Buttersäurebildung wird beschränkt durch Einleiten von Luft oder Sauerstoff in die Gährungsmischung, weil das bewegliche, aus kleinen Stäbchen oder Ketten von Stäbchen bestehende, nach *Pasteur* animale Buttersäureferment, nur in sauerstofffreien Flüssigkeiten sich fortentwickelt, durch Sauerstoff aber getödtet wird.

Die Milchsäurebildung aus dem Milchzucker ist die Ursache der veränderlichen Reaction und Nachsäuerung der Milch, und der hierdurch veranlassten Milchgerinnung. An der Gerinnung kann demnach die Milchgährung erkannt werden. Dass das von *Pasteur* beschriebene und bei absichtlich hervorgerufenen Milchsäuregährungen stets nachweisbare, und deshalb auch ohne Zweifel wesentliche Ferment, unter allen Umständen vorhanden sei wo der

Milchzucker in Milchsäure übergeht, ist nicht bewiesen, sondern es ist vielmehr wahrscheinlich, dass viele derartig wirkende niedere Organismen existiren, oder dass selbst chemische, nicht organisirte Fermente vorkommen, welche den Milchzucker zersetzen. In der frischen Milch scheint ein Ferment der letzteren Art nie zu fehlen, denn jede frische Milch wird im zugeschmolzenen Rohre conservirt, und vor dem Zutritt der fermenttragenden Atmosphäre geschützt, allmählich, wenn auch langsam, sauer, und gerinnt. Man könnte zwar einwenden, dass es unmöglich sei die Milch ganz rein aufzusammeln, allein, wenn der Process im geschlossenen Gefässe abgelaufen ist, so findet man sehr häufig beim Aufbrechen des Röhrchens keine niederen Organismen in der Flüssigkeit, die sich doch bis zur wesentlichen Menge entwickelt haben müssten, falls Säuerung und Gerinnung durch das Hineinfallen des *Pasteur*'schen Fermentes während des Sammelns der Milch eingeleitet worden wären. Man wird deshalb kaum umhin können in der Milch ein chemisches Ferment anzunehmen, eine Vorstellung, welche zugleich sehr verträglich ist mit dem leicht zu constatirenden Factum, dass im Röhrchen zuvor gekochte und eingeschmolzene Milch nicht eher zu säuern und zu gerinnen beginnt, als bis Luft und Staub durch Aufbrechen der Glasspitze Zutritt gefunden haben. Die allbekannte Käsebildung mittelst Lab, und zwar auf Zusatz ganz klarer filtrirter Magenschleimhautextracte macht auch in diesen die Annahme chemischer Milchsäurefermente nöthig, da der Process bei günstiger Temperatur so schnell verläuft, dass selbst nach Anstellung des Versuches in offenen Gefässen durch das Mikroskop oft keine Organismen nachzuweisen sind. Es mag hier bemerkt werden, dass das Milchsäureferment der Magenschleimhaut nicht mit dem Pepsin zu verwechseln ist, da reines Pepsin, wie *Brücke* gefunden, ohne Einfluss auf die Milch ist. Deshalb sind es wahrscheinlich nicht die Labdrüsen (Pepsindrüsen), sondern die Schleimdrüsen des Magens, welche das Mittel zur Käsebreitung liefern. Das Labextract wird wie die Milch durch Kochen der Fähigkeit beraubt den Milchzucker zu zersetzen, und hierin liegt hauptsächlich der Anlass für die Hypothese in beiden ein chemisches Ferment anzunehmen. Dieselbe widerstreitet den Thatsachen *Pasteur's* in keiner Weise, denn auch die *Pasteur*'sche Hypothese der Verknüpfung der Gährungsvorgänge an Existenz, Wachsthum und Zeugung niederer Organismen führt in ihrer schliesslichen Consequenz zur weiteren Annahme chemischer Fermente in den Organismen. Der ganze Unterschied zwischen Gährungen durch organisirte und nicht organisirte Fermente würde demnach darin liegen, dass bei den ersteren eine Anhäufung des Fermontes durch neue Prodnction seitens der Organismen stattfindet, während bei der anderen die Summe des Fermentes vom Beginn bis zum Schlusse die gleiche bleibt. Wie viel wirksamer der erstere Process sein muss leuchtet ein, weil mit der Menge des Fermentes die Geschwindigkeit des chemischen Processes zunimmt, und weil in der Regel

die Gährungsproducte für kleine Fermentmengen zum Hinderniss der weiteren Wirkung werden, was sie für grosse Mengen nicht vermögen.

Die chemische Constitution des Milchzuckers ist unbekannt, und Hypothesen darüber sind zu wenig durch Thatsachen gestützt, als dass eine Vorstellung über die Bildung des merkwürdigen Zuckers in der Milchdrüse daraus abgeleitet werden könnte. Im Allgemeinen enthält die Milch gleiche Mengen Fett und Eiweissstoffe, und etwas weniger Milchzucker als die Summe von Fett und Eiweiss beträgt. Die Frauenmilch enthält 3,2—4,3 pCt. Milchzucker, die Kuhmilch etwas weniger, Hundemilch nach reiner Fleischkost im Mittel 2,8 pCt. Genuss von Zucker und Amylaceen scheint ohne Einfluss auf die Secretion des Milchzuckers zu sein, und da derselbe auch nach Fütterung mit ausgekochtem Fleische noch gebildet wird, so liegt seine letzte Quelle, wie die des Milchfettes, auch in den Eiweissstoffen, eine Thatsache, die nicht befremden kann, seit man die Entstehung von Zucker und Glycogen in einem anderen Organe, in der Leber, nach reiner Eiweissfütterung kennt.

Die Salze der Milch bestehen überwiegend aus Kali, Kalk, Chlor und Phosphorsäure. In der Frauenmilch finden sich 0,14 pCt. Aschenbestandtheile, welche in 100 Th. Ka 34,6, CaO 18,8, Cl 19,1, PO_5 19,1., Na 4,2, MgO 0,9, Fe_2O_3 0,1, SO_3 2,6 und Spuren von Kieselsäure enthält.

Ausserdem enthält die Milch Gase, Stickstoff, Sauerstoff und Kohlensäure, die letztere zum Theil nur durch Säuren austreibbar. Da die CO_2 in der Asche nicht gefunden wird, so leuchtet ein, dass einzelne Säuren der Asche, besonders die Schwefelsäure, erst bei der Verbrennung gebildet werden, unter Austreibung der CO_2. Die Milchgase betragen etwa 3 Vol. pr. Ct., 100 Vol. derselben bestehen nach *Hoppe* aus 55,15 Vol. CO_2, 40,56 Vol. N, und 4,29 Vol. O.

In die Milch gehen einige mit der Nahrung genossene Substanzen über, so die Farbstoffe und riechenden Materien vieler Pflanzen, wie dies die Veränderungen im Geruche der Milch und der Wechsel der Butterfarbe, nachdem die Kühe auf blühende Weiden getrieben, für Jedermann erkennbar, beweisen. Von Arzneistoffen wurden Iod und die Alkaloïde des Opiums in der Milch gefunden; nach *Bernard* gehen in die Venen injicirter Traubenzucker und Rohrzucker nicht in die Milch über. Durch Verdünnen mit Wasser nimmt besonders die Frauenmilch eine schwach bläuliche Farbe an, deren Ursache unbekannt ist. Blaue Flecke oder Häute auf der Milch rühren ebenso, wie das Erscheinen rother Pünctchen und Inseln von niederen Organismen her, welche auf der Milch einen günstigen Boden zur Entwicklung finden, und entweder selbst die Farbstoffe enthalten, oder sie produciren.

Die Zusammensetzung der Milch verschiedener Thiere und der Frauen ergiebt sich aus den folgenden von *Gorup-Besanez* aus Mittelzahlen vieler Analysen tabellarisch zusammengestellten Angaben.

100 Th. Milch.	1. Der Frau.	2. Der Kuh.	3. Der Ziege.	4. Des Schafes.	5. Der Eselin.	6. Der Stute.
Wasser . . .	88,908	85,705	86,368	83,989	91,024	82,837
Feste Stoffe . .	11,092	14,295	13,642	16,011	8,976	17,163
Caseïn . . .	3,924	4,828	3,360	5,342	2,018	1,644
Albumin . . .	—	0,576	1,299			
Butter . . .	2,666	4,305	4,357	5,890	1,256	6,872
Milchzucker .	4,364	4,037	4,004	4,098	5,702	8,630
Salze	0,138	0,548	0,622	0,684		

Hiernach ist die Eselsmilch am verdünntesten, und in absteigender Reihe folgen ihr nach den Nummern der Tabelle 1., die Frauenmilch, dann 3, 2, 4, 6. Die meisten Eiweissstoffe enthält die Kuhmilch, ihr folgen 4, 3, Frauenmilch, 5 und 6. Die Stutenmilch ist am reichsten an Fetten, weniger die von 4, 3, 2, 1, 5. Der Gehalt an Milchzucker und Salzen überwiegt ebenfalls in der Stutenmilch, darauf folgen 5, 4, 3, 2, 1. Die Frauenmilch enthält dagegen mehr Zucker, als die Kuh-, Ziegen- und Schafmilch.

Im Ganzen ergiebt sich aus allen Milchanalysen, dass der feste Milchrückstand auf 1 Th. Eiweissstoffe 1 Th. Fett, nicht ganz 2 Th. Zucker und 0,06 Th. Salze enthält, von welchen $^2/_3$ aus Phosphorsäure, an Kali und Kalk gebunden, bestehen.

Durch die Brustdrüse allein scheidet der mütterliche Organismus Körperbestandtheile aus, welche noch zu seiner eigenen Ernährung dienen könnten. Die Milch ist das einzige Secret, welches überwiegend aus den allerersten Producten des in Stufen fortschreitenden Stoffwechsels besteht, und diese sind die Nahrung des Säuglings. Erfahrungen, welche so alt sind wie das Menschengeschlecht, lehren, dass die Milch zugleich die zweckmässigste Nahrung des Säuglings ist; kein Surrogat, das nicht genau seine chemische Zusammensetzung trifft, wird im Stande sein, den wachsenden Organismus in normaler Weise zum Ansatze sämmtlicher Stoffe seiner Gewebe und Säfte zu zwingen.

Register.

B.

D.

F.

G.

H.

I.

L.

Q.

R.

S.

T.

Druck von Breitkopf und Härtel in Leipzig.

Berichtigungen.

Seite 77 lies statt: Amid der Essigsäure — Amidosäure der Essigsäure.

Seite 99 ist die Beobachtung über Vernichtung der Pepsinverdauung durch die Galle irrthümlich *E. Brücke* zugeschrieben.

Seite 245 sind die Bestimmungen der Blutmenge beim Menschen von *Bischoff* irrthümlich als nicht nach der *Welcker*'schen Methode angestellt, aufgeführt.

